Universidade de São Paulo - USP
Faculdade de Saúde Pública

**Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de
marcadores do processo inflamatório**

Leana Gonçalves Araujo Burgos

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública da
Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Saúde Ambiental

**Orientadora: Profa. Dra. Claudia Roberta
de Castro Moreno**

**Co-orientadora: Silvana Auxiliadora
Bordin da Silva**

São Paulo
Julho de 2015
Versão Revisada

Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de marcadores do processo inflamatório

Leana Gonçalves Araujo Burgos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Roberta de Castro Moreno

Co-orientadora: Silvana Auxiliadora Bordin da Silva

São Paulo
Julho de 2015

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.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por me ensinarem “o que é certo e errado”, a importância da família e, em particular, por me incentivarem para a caminhada acadêmica. Esta conquista só foi possível por causa de vocês!

Ao amor da minha vida, meu marido Encanto, pelo apoio incondicional em todos os momentos, me trazendo alegria, calma e companhia. Com você esta conquista é muito mais especial!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Claudia Moreno, o meu sincero reconhecimento pela oportunidade em caminhar ao lado de quem transmite conhecimento em todas as palavras ditas e escritas e pelo dom no ensino da ciência. É uma honra ser sua discípula.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Silvana Bordin, pela confiança depositada em mim e neste estudo. Um muito obrigada por todos os esforços realizados para que as dificuldades fossem ultrapassadas.

Ao Prof. Dr. Anael Santos da *Adventist University of Health Science* pela paciência em ensinar, pelo sorriso diário, ética profissional e pela humildade recobrando o célebre pesquisador e ao Prof. Dr. Scott Bennie por acreditar neste estudo e em mim, sem nunca negar assistência dia ou noite, sendo ambos responsáveis por tornar possível a parceria da pesquisa e entre instituições.

Ao Prof. Dr. José Cipolla Neto pela dedicação do seu tempo raro em discussões científicas, aliviando os momentos de indecisões.

Aos Srs. Degmar Castro, Lamir Rezende, Paulo César, Roni Vitorino, Vandeir Freitas e toda a equipe da empresa do setor de bebidas que com eficiência estiveram sempre dispostos a ajudar nos longos dias e noites.

Aos colegas da Faculdade de Saúde Pública da USP, Andressa Juliene Martins, Amanda Aparecida Silva, Elaine Cristina Marquese, Érica Lui Reinhardt, Frida Marina Fischer, Lúcia Lemos, Luna Gonçalves da Silva, Melissa Ulhôa, Nilson Silva, Patrícia Nehme, Rubens Landin, Simone Fabiane da Silva Sasaki, Suleima Vasconcelos e do Instituto de Ciências Biomédicas pela oportunidade de convívio e, em especial agradeço ao Prof. Dr. Rui Cury, Daniella Duque, Lucas Pantaleão, Tatiana Carolina Alba e Gilson Murata pela solicitude, prontidão e suporte total no laboratório.

Aos funcionários da Faculdade de Saúde Pública, em especial ao Maria Aparecida Mendes, Marilene Rosa Silva Pereira, Pedro Daniel Blanco Alves, Renilda Maria de Figueiredo Shimon e Vânia Santos por toda dedicação e amabilidade nas palavras.

Às amigas de todas as horas, Aline Santamarina, Camila Campos, Deborah Masquio, Flávia Corgosinho, Gabriela Pontes, Lorenza Testa, Luciana Oliveira, Sofia Emanuelle, pela recepção sempre calorosa, por abrir mão da privacidade para me acolher e por tantos momentos de gargalhadas e consolo. E ao meu amigo Alder Lima pelo carinho e lealdade nos dias de alegria e difíceis.

À Profa. Dra. Patrícia Viana da Silva, por me socorrer e ensinar no momento em que faltava conhecimento, tornando uma amiga especial.

Aos voluntários deste estudo que confiaram em minhas palavras e se dedicaram com singular empenho, respeito e bom humor. Esta pesquisa é nossa.

Às empresas de fomento, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela Bolsa de Doutorado, Processo n° 2011/12379-9 e pela reserva técnica para compra de kits de ELISA e Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pela Bolsa de Doutorado Sanduíche no Exterior – PDSE, Processo n° BEX12877/13-1, que tornaram possível a realização desta pesquisa.

Aos meus familiares, tios Tia Rosa, Tia Bete, Tio Hilário, Margô, primos Léo, Camila, Sérgio, Renata, com saudades Tom e Talles, sobrinhos Amanda, Letícia, Lucas e Lara, cunhada Fernanda, sogra Nice e meus irmãos, Karinne e Júnior, pela hospitalidade, estímulo, paciência e amor.

Aos meus pais, Anael e Bernadete, pela presença constante, amor na prática e segurança que nunca estou sozinha. Um muito obrigada por me apoiarem sentimentalmente e com todos os recursos materiais além dos necessários, tornando os meus desejos realizáveis.

Ao meu marido, Hugo Burgos, pelas noites acordadas para me acompanhar nas idas à empresa, por se voluntariar de todas as formas indescritíveis para facilitar a minha trajetória, por sempre acreditar em meu sucesso, muitas vezes mudando toda sua própria caminhada profissional em prol da nossa família, sendo um super companheiro.

E, em especial, à Deus que me presenteou todas estas pessoas, anjos em meu caminho, que contribuíram, cada um em sua maneira, com a realização deste sonho e por me dar ferramentas perfeitas em cada desafio.

RESUMO

Burgos, LGA. Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de marcadores do processo inflamatório [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2015.

Introdução: Uma das reconhecidas consequências do trabalho noturno nos trabalhadores é a perda da ordem temporal interna, a qual resulta em alterações fisiopatológicas. **Objetivo:** O presente estudo teve o objetivo de avaliar os efeitos do turno noturno de trabalho na concentração e no ritmo circadiano de citocinas inflamatórias de trabalhadores de linha de produção e operadores de máquinas.

Material e Métodos: Estudo transversal realizado em uma empresa do setor de bebidas. Na Etapa 1 foram avaliados em 123 trabalhadores (56 do turno fixo diurno e 67 do turno fixo noturno), dados sociodemográficos, condições de vida e lazer, condições e organização do trabalho, morbidades, sintomas osteomusculares, fadiga, sonolência excessiva e dados antropométricos. Quinze voluntários do turno diurno, 15 do turno noturno em período de trabalho e em momento de férias participaram da Etapa 2. Durante sete dias foram coletados dados do padrão de sono e vigília e em um Dia de Trabalho e um Dia de Folga foram realizadas coletas salivares em intervalos de três horas, durante a vigília, para estimar a concentração de melatonina, IL-1 β e IL-6, além de coletados dados de sonolência, fadiga e dor. Também foi realizada coleta de urina para medir 6-sulfatoximelatonina após o episódio principal de sono. Foram verificadas diferenças de médias entre os dados dos grupos obtidos na Etapa 1, assim como análises de *Odds Ratio*. A ANOVA *Nested* foi utilizada na Etapa 2 para comparar os grupos (Diurno, Noturno e Noturno-Férias), seguida do teste de contraste de Dunnet. A Etapa 3

comparou a curva das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α na saliva e no sangue em 7 indivíduos saudáveis em laboratório. O método do Cosinor individual e populacional foi aplicado para verificar ritmicidade circadiana. **Resultados:** Os resultados revelaram que os trabalhadores noturnos tinham menor amplitude do ritmo da melatonina salivar que os diurnos. Embora a concentração de 6-sulfatoximelatonina também tenha sido menor entre os trabalhadores noturnos comparados com os diurnos, sua concentração foi mais elevada durante as férias. Nas férias se observou um aumento da duração do sono, apesar de não ter sido verificada nenhuma diferença entre os parâmetros do sono principal e do cochilo entre os trabalhadores dos turnos diurnos e noturno no período de trabalho. No entanto, a acrofase da citocina IL-6 ocorreu em horário similar nos três grupos, ainda que os trabalhadores noturnos tenham apresentado maior concentração dessa citocina. A IL-1 β apresentou ritmicidade apenas para o grupo diurno. Não houve diferença na prevalência de doenças entre os Grupos Diurno e Noturno. Os dados com os indivíduos em laboratório com ambiente controlado demonstraram ausência de ritmicidade da IL-1 β e presença de ritmicidade da IL-6 tanto no sangue quanto na saliva. **Conclusão:** Trabalhadores noturnos estavam dessincronizados e apresentaram privação parcial de sono. O período de férias levou ao aumento da duração do sono; aumento da secreção de melatonina medida pela 6-sulfatoximelatonina, além da diminuição da sonolência, fadiga, dor e concentração de IL-1 β . Esses achados evidenciam as consequências negativas na saúde que o turno noturno de trabalho pode ocasionar e demonstram que há parcial reversão desses efeitos nas férias.

Palavras-chave: ritmos biológicos, trabalho noturno, ciclo vigília-sono, melatonina, citocinas inflamatórias, dor.

ABSTRACT

Burgos, LGA. Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de marcadores do processo inflamatório / Effects of night work on circadian rhythms of markers of inflammation [Ph.D. thesis]. São Paulo (BR): Faculdade de Saúde Pública; 2015.

Introduction: A recognized consequence of night shift work on employees is the loss of internal temporal order, which results in pathophysiological alterations. **Objective:** This study aimed to evaluate the effects of night shift work on the level and circadian rhythm of inflammatory cytokines of line workers and machine operators. **Methods:** A cross-sectional study was conducted in a beverage company. On stage 1 of the study, demographic data, living and leisure conditions, work conditions and organization, morbidity, musculoskeletal symptoms, fatigue, excessive sleepiness and anthropometric data of 123 workers (56 fixed day workers and 67 fixed night shift workers) were evaluated. Fifteen volunteers from day shift, 15 from night shift, and 15 from the same night shift during vacation participated in stage 2. During seven consecutive days, data were collected regarding the pattern of sleep and wakefulness. Also, on one work day and one day off, within this 7 days, saliva samples were collected every three hours while subjects were awake to evaluate melatonin, IL-1 β and IL-6, in addition to drowsiness, fatigue and pain data were also collected. Furthermore, urine samples were collected to measure 6-sulphatoxymelatonin after the main sleep episode. Mean differences between groups and analysis of Odds Ratio were used to evaluate the data collected on stage 1. For the analysis of data collected on stage 2, Nested ANOVA followed by Dunnet contrast test were used in order to compare the three groups (Day,

Night and Night-vacation). On stage 3, salivary and blood IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokine curves from seven healthy subjects kept in a controlled laboratory environment were compared. Individual and populational Cosinor was the method used to verify circadian rhythmicity in stage 2 and 3. **Results:** The results showed that night workers had lower amplitude of the rhythm of salivary melatonin than day workers. Although the concentration of 6-sulphatoxymelatonin was lower among night shift workers compared to day workers, its concentration was higher during vacation time. During vacation, an increase in sleep duration was observed, even though no differences between the main parameters of sleep and nap between day and night workers during work period were found. However, the IL-6 cytokine acrophase occurred in similar periods among the three groups, even though the night shift workers had a higher concentration of this cytokine. The IL-1 β showed rhythmicity only for day workers. There was no difference in the prevalence of diseases among day and night workers. The data collected from healthy subjects in controlled environment showed absence of rhythmicity for IL-1 β , but presence of rhythmicity for IL-6 present in both blood and saliva. **Conclusion:** Night shift workers were desynchronized and showed signs of partial sleep deprivation. During vacation, sleep duration was increased; melatonin secretion measured by the 6-sulphatoxymelatonin was increased, in addition to decreased drowsiness, fatigue, pain and concentration of IL-1 β . These findings highlight the negative health consequences that night shift work can cause and show that there are partial reverse effects of these changes during vacation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
1.1 RITMOS BIOLÓGICOS	25
1.1.1 As Bases da Cronobiologia	25
1.1.2 Controle Central e Periférico dos Ritmos Biológicos	27
1.1.3 Bases Genéticas e Moleculares do Controle da Ritmicidade Biológica	31
1.2 TRABALHO EM TURNOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA SAÚDE	35
1.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO E ADQUIRIDO	43
1.3.1 Citocinas Inflamatórias: Marcadores do Sistema Imunológico	49
1.3.1.1 Interleucina 1 Beta (IL-1 β)	51
1.3.1.2 Interleucina 6 (IL-6)	53
1.3.1.3 Fator de Necrose Tumoral (TNF)	54
1.4 RITMICIDADE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS	56
1.5 EFEITOS DA RESTRIÇÃO DE SONO NO SISTEMA IMUNOLÓGICO	61
1.6 EFEITOS DA DESSINCRIONIZAÇÃO DOS RITMOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO	63
1.7 EFEITOS DO TRABALHO EM TURNOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO	65
2. JUSTIFICATIVA	68
3. HIPÓTESE PRINCIPAL	70
3.1 HIPÓTESES SECUNDÁRIAS	70
4. OBJETIVO PRINCIPAL	72
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	72
5. MATERIAL E MÉTODOS	73
5.1 DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO	74
5.2 ESTUDO PILOTO	76
5.3 ETAPA 1	78
5.3.1 Aspectos Éticos	78
5.3.2 Tipo de Estudo	78
5.3.3 Local do Estudo	79
5.3.4 População do Estudo	80
5.3.5 Amostra	80
5.3.5.1 Critérios de Inclusão	82
5.3.6 Coleta de Dados da Etapa 1	83
5.3.6.1 Instrumentos de Coleta de Dados da Etapa 1	83
5.3.6.1.1 Questionário Sociodemográfico, Condições de Vida e Lazer	83
5.3.6.1.2 Questionário de Condições e Organização do Trabalho	84
5.3.6.1.3 Nível de Atividade Física	84
5.3.6.1.4 Morbidades Referidas	86
5.3.6.1.5 Sintomas Osteomusculares	86
5.3.6.1.6 Fadiga	87

	5.3.6.1.7	Características do Sono	88
	5.3.6.1.8	Dados Antropométricos	89
	5.3.7	Análise dos Dados	90
5.4	ETAPA 2		91
	5.4.1	Aspectos Éticos	91
	5.4.2	Tipo de Estudo	91
	5.4.3	Local do Estudo	91
	5.4.4	População do Estudo	92
	5.4.5	Amostra	92
	5.4.5.1	Critérios de Inclusão	93
	5.4.5.2	Cálculo do Tamanho Amostral	94
	5.4.6	Coleta de Dados da Etapa 2	94
	5.4.6.1	Instrumentos de Coleta de Dados da Etapa 2	95
	5.4.6.1.1	Actimetria e Registro de Atividades Diárias	95
	5.4.6.1.2	Escala de Sonolência	97
	5.4.6.1.3	Escala de Percepção Subjetiva do Esforço ou Fadiga	98
	5.4.6.1.4	Escala Visual Analógica de Dor	98
	5.4.6.1.5	Coleta da Temperatura Oral	99
	5.4.6.1.6	Coleta, Armazenamento e Análise Laboratorial das Amostras Salivares para Detecção de Melatonina, Cortisol e Citocinas Inflamatórias (IL-1 β e IL-6)	99
	5.4.6.1.7	Coleta de Urina e Análise de 6-Sulfatoximelatonina	102
	5.4.7	Análise dos Dados da Etapa 2	103
5.5	ETAPA 3		108
	5.5.1	Aspectos Éticos	108
	5.5.2	Tipo de Estudo	109
	5.5.3	Local do Estudo	110
	5.5.4	População do Estudo	110
	5.5.5	Amostra	111
	5.5.5.1	Critérios de Inclusão	111
	5.5.5.1.1	Questionário para Identificação de Indivíduos Matutinos e Vespertinos de Horne and Östberg	112
	5.5.5.1.2	Escala de Sonolência de Epworth	112
	5.5.6	Coleta de Dados de Dados da Etapa 3	113
	5.5.6.1	Instrumentos de Coleta da Etapa 3	114
	5.5.7.1.1	Coleta, Armazenamento e Análise Laboratorial das Amostras Salivares e Sanguíneas para Detecção de Citocinas Inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α)	114
	5.5.7	Análise dos Dados da Etapa 3	116
6.	RESULTADOS		118
6.1	ESTUDO PILOTO ETAPA 1		118
6.2	ESTUDO PILOTO ETAPA 2		122
6.3	ETAPA 1		125
	6.3.1	Características Sociodemográficas, Condições de Vida e Lazer	125
	6.3.2	Condições e Organização do Trabalho	127
	6.3.3	Nível de Atividade Física	132
	6.3.4	Morbidades Referidas	133
	6.3.5	Sintomas Osteomusculares	135
	6.3.6	Fadiga	143

6.3.7	Características do Sono	143
6.3.8	Dados Antropométricos	146
6.4	ETAPA 2	147
6.4.1	Sono Principal e Cochilos	147
6.4.1.1	Início e Término do Sono Principal	147
6.4.1.2	Parâmetros Estimados do Sono Principal e Cochilos	148
6.4.2	Sonolência	151
6.4.3	Percepção Subjetiva do Esforço ou Fadiga	153
6.4.4	Dor	155
6.4.5	Temperatura Oral	157
6.4.6	6-Sulfatoximelatonina e Melatonina	159
6.4.7	Cortisol	163
6.4.8	Citocinas Inflamatórias (IL-1 β e IL-6)	167
6.5	ETAPA 3	174
6.6	DEVOLUTIVA REALIZADA À EMPRESA REFERENTE À ETAPA 1	175
6.7	DEVOLUTIVA REALIZADA À EMPRESA REFERENTE À ETAPA 2	175
7.	DISCUSSÃO	176
8.	CONCLUSÃO	208
9.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	209
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	211
	ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	233
	ANEXO II – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	235
	ANEXO III - QUESTIONÁRIO DA ETAPA 1	237
	ANEXO IV - FORMULÁRIO DA ETAPA 2	252
	ANEXO V – INSTRUÇÕES PARA A COLETA DE TEMPERATURA ORAL E SALIVA ENTREGUE AOS VOLUNTÁRIOS	256
	ANEXO VI - INSTRUÇÕES PARA COLETA DE SALIVA ENTREGUE AOS VOLUNTÁRIOS	257
	ANEXO VII – INFORMED CONSENT STATEMENT	258
	ANEXO VIII - CITI	260
	ANEXO IX - QUESTIONNAIRE FOR RECRUITMENT OF SUBJECTS	261
	ANEXO X – TABELAS E FIGURAS EXTRAS	268
	ANEXO XI – CURRÍCULOS LATTES	275

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Informações principais sobre os kits de alta sensibilidade para análise pela técnica por ELISA utilizados na Etapa 2 e seus respectivos kits com sensibilidade normal.	77
Tabela 2: Turnos e respectivos horários de trabalho da amostra da Etapa 1 e 2.	81
Tabela 3: Valores de referência do IMC.	89
Tabela 4: Informações principais sobre os kits para análise pela técnica por ELISA utilizados na Etapa 2.	101
Tabela 5: Informações principais sobre os kits para análise pela técnica por ELISA utilizados na Etapa 3.	116
Tabela 6: Análise descritiva dos dados analisados com kit de alta sensibilidade.	122
Tabela 7: Porcentagem de pontos não detectáveis dos kits de alta sensibilidade.	123
Tabela 8: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 1 para análise com kits de alta sensibilidade.	123
Tabela 9: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 2 para análise com kits de alta sensibilidade.	123
Tabela 10: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 3 para análise com kits de alta sensibilidade.	124
Tabela 11: Parâmetros rítmicos do Cosinor Populacional período 24 horas para análise com kits de alta sensibilidade.	124
Tabela 12: Parâmetros rítmicos do Cosinor Populacional período 12 horas para análise com kits de alta sensibilidade.	124
Tabela 13: Variáveis sociodemográficas contínuas de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG.	126

Tabela 14: Distribuição das variáveis sociodemográficas categóricas de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG. 126

Tabela 15: Variáveis contínuas de condições e organização do trabalho de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG. 128

Tabela 16: Variáveis categóricas de condições e organização do trabalho de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG. 130

Tabela 17: Frequência absoluta e relativa dos motivos para a escolha do turno, entre trabalhadores do turno fixo noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 131

Tabela 18: Nível de atividade física de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 132

Tabela 19: Prevalência das morbidades referidas agrupadas de acordo com o sistema corporal afetado de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 133

Tabela 20: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo referidos por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 136

Tabela 21: Prevalência da percepção dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo com o relacionamento com o trabalho referido por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 138

Tabela 22: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento/ dormência) em diferentes regiões do corpo que atrapalharam a realização das atividades normais (por exemplo: trabalho, atividades domésticas e de lazer) referidos por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 139

Tabela 23: Prevalência da consulta com algum profissional da área da saúde (médico, fisioterapeuta, etc.), devido aos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento/ dormência) em diferentes regiões do corpo, referidos por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 140

Tabela 24: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo referidos por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG. 2014. 141

Tabela 25: Prevalência da percepção dos sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo com o relacionamento com o trabalho referidos por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 142

Tabela 26: Escore de fadiga relatado pelos trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 143

Tabela 27: Características categóricas do sono de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 144

Tabela 28: Estratégias para pegar no sono citadas por trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 146

Tabela 29: Dados antropométricos de trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 146

Tabela 30 - Horários de início e término do sono principal estimados por actigrafia e diários do sono segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 148

Tabela 31 - Parâmetros do sono estimados por actigrafia e diários do sono segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 150

Tabela 32 - Parâmetros do ritmo circadiano da sonolência, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 151

Tabela 33 - Sonolência estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 153

Tabela 34 - Parâmetros do ritmo circadiano da sonolência, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 154

Tabela 35 - Fadiga estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 155

Tabela 36 - Dor estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).	156
Tabela 37 - Parâmetros do ritmo circadiano da dor, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).	156
Tabela 38 - Concentração de 6-sulfatoximelatonina medida na urina após o sono principal e melatonina salivar segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).	160
Tabela 39 - Concentração salivar de cortisol segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).	164
Tabela 40 - Citocinas salivares segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).	167
Tabela 41: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual e Populacional da IL-1 β presentes na amostra de saliva e de sangue (N=7).	174
Tabela 42: Resultados dos parâmetros rítmicos da IL-6 do Cosinor Individual e Populacional dos voluntários (N=7).	174
Tabela 43 - Parâmetros do ritmo circadiano da temperatura oral, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.	268

Tabela 44 - Parâmetros do ritmo circadiano da melatonina, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.	268
Tabela 45 - Parâmetros do ritmo circadiano do cortisol, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014	269
Tabela 46 - Parâmetros do ritmo circadiano das citocinas, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.	269
Tabela 47: Resumo dos resultados da presença de ritmicidade circadiana das variáveis principais do presente estudo.	270
Tabela 48: Resumo esquemático dos resultados com significância estatística das variáveis principais do presente estudo.	272

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Diagrama dos horários de trabalho e de folga dos trabalhadores do turno diurno que participaram da Etapa 1 e Etapa 2. 81
- Figura 2:** Diagrama dos horários de trabalho e de folga dos trabalhadores do turno noturno que participaram da Etapa 1 e Etapa 2. 82
- Figura 3:** Disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas de urina e saliva no Grupo Diurno. 104
- Figura 4:** Disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas de urina e saliva no Grupo Noturno. 105
- Figura 5:** Diagrama com a disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas das características do sono no Grupo Diurno. 107
- Figura 6:** Diagrama com a disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas das características do sono no Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias. 108
- Figura 7:** Diagrama da coleta de dados da Etapa 3. 113
- Figura 8:** Prevalência das morbidades referidas agrupadas de acordo com o sistema corporal afetado de trabalhadores de turnos fixos, turno diurno ($n = 56$) e turno noturno ($N = 67$) de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014. 135
- Figura 9 -** Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 ($n = 14$). 157

Figura 10 - Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 158

Figura 11 - Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9). 158

Figura 12 - MESOR da temperatura oral nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 159

Figura 13 - Acrofase e MESOR da melatonina no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 161

Figura 14 - Acrofase e MESOR da melatonina no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 162

Figura 15 - Acrofase e MESOR melatonina no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 162

Figura 16 - MESOR da melatonina nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 164

Figura 17- Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 165

Figura 18 - Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n =14). 165

Figura 19 - Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9). 166

Figura 20 - MESOR do cortisol nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 166

Figura 21 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 169

Figura 22 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 169

Figura 23 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9). 170

Figura 24 - MESOR da IL-1 β nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 171

Figura 25 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 171

Figura 26 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14). 172

Figura 27 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9). 173

Figura 28 - MESOR da IL-6 nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9). 173

Figura 29: Acrofases de diferentes variáveis em Dia de Trabalho dos trabalhadores noturnos (N = 14). 274

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ACD - Ácido, Citrato, Dextrose

ADU - *Adventist University of Health Science*

AIDS - síndrome de imunodeficiência adquirida

CITI - *Collaborative Institutional Training Initiative*

CSF - fator estimulador de colônias

EVA - Escala Visual Analógica

GCP - *Good Clinical Practice*

G-CSF - fator estimulador de colônias granulocitárias

GM-CSF - fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos

HIPS - *Health Information Privacy and Security for Clinical Investigators, Residents, and Fellows*

ICT - Índice de Capacidade para o Trabalho

IFN – interferon

IL-AR - antagonista de receptor de IL-1

IL - interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física

LC - locus ceruleus

M-CSF - fator estimulador de colônias de macrófagos

MHC - histocompatibilidade

NK - *natural killer*

NSQs - núcleos supraquiasmáticos

NTS - núcleo do trato solitário

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAF - fator ativador de plaquetas

PCR - proteína C reativa

PGE2 - prostaglandina

PVN - núcleo paraventricular

QNSO - Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares

RH - Recursos Humanos

SNA - sistema nervoso autônomo

SNC - sistema nervoso central

TGF - fator de transformação do crescimento

TNF - fator de necrose tumoral

TNFR - receptor de fator de necrose tumoral

VLPO - núcleo pré-óptico ventro-lateral

1. INTRODUÇÃO

1.1 RITMOS BIOLÓGICOS

1.1.1 As Bases da Cronobiologia

Em 1969, Franz Halberg definiu a Cronobiologia como o estudo sistemático das características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização. A dimensão temporal foi incorporada nos organismos durante a evolução, como uma forma de adaptação às mudanças do ambiente. Estas alterações endógenas dos seres vivos antecipam alterações do ambiente que possuem caráter regular, periódico e decisivo para a sobrevivência, como por exemplo, o ciclo claro-escuro. Pode-se dizer então que os seres vivos oscilam conforme as horas do dia e estações do ano (Pittendrigh, 1960; Anokhin, 1974).

Deste modo, a expressão de uma determinada função do organismo pode ser fundamental para sua sobrevivência, por antecipar uma mudança que ocorrerá no ambiente externo. Estas oscilações biológicas presentes nos seres vivos que se repetem regularmente no tempo foram chamadas de ritmos biológicos.

Os ritmos biológicos persistem em condição de isolamento temporal, ou seja, na ausência de flutuações nos fatores do ambiente, demonstrando o caráter endógeno da ritmicidade. Este fenômeno foi denominado de livre-curso tau (τ). O valor de τ é espécie-específica, mas pode apresentar variações intraespecíficas e intraindividuais (Daan & Pittendrigh, 1976). Modificações no τ também podem ser percebidas ao longo do desenvolvimento de uma espécie. O τ pode ainda sofrer uma modulação em sua

amplitude, caracterizando ritmos “fortes” (com grande amplitude) ou ritmos “fracos” (com baixa amplitude) (Marques & Menna-Barreto, 2003). Por outro lado, os ritmos biológicos são capazes de serem sincronizados por um ciclo ambiental e também apresentam compensação às variações de temperatura (Tachinardi, 2012).

De acordo com a sua frequência, os ritmos biológicos podem se dividir em: 1) ritmos ultradianos são aqueles de frequência rápida, com período menor que 20 horas, como as frequências cardíacas e respiratórias; 2) ritmos circadianos, cujo a frequência é de uma ocorrência dentro do período de 24 ± 4 horas, como a atividade de sono e vigília e 3) ritmos infradianos, são aqueles de frequência lenta, cujo os períodos são maiores que 28 horas, como, por exemplo, os ciclos de hibernação, menstrual e lunar. Muitas variáveis fisiológicas estudadas apresentam ritmicidade circadiana (Smolensky et al., 1999).

Por outro lado, os ritmos biológicos são sincronizados pelos ciclos ambientais ou também chamados de *zeitgeibers*, expressão em alemão que significa “doador de tempo” cunhada por Aschoff (1951), “agentes arrastadores” segundo Pittendrigh (1960) e “sincronizadores” termo sugerido por Halberg (1960). Os sincronizadores são capazes de ajustar o ritmo biológico em livre-curso, gerado pelo oscilador interno, levando-o a oscilar paralelamente a eles. O principal sincronizador ambiental dos ritmos biológicos é o ciclo claro-escuro. Além do ciclo claro-escuro, outros sincronizadores contribuem para sincronizar os ritmos biológicos na espécie humana, como a disponibilidade de alimento e a organização social, entre eles, o horário de trabalho (Waeckerle, 1994; Rotenberg et al., 1997). Um ou mais sincronizadores podem arrastar o ritmo de uma espécie, de acordo com uma hierarquia (Yoshida et al., 2014).

Desta forma, a expressão dos ritmos biológicos se dá pela interação entre fatores endógenos e exógenos. Além da sincronização das funções de um organismo com o

ambiente externo, estas também tendem a se encadear uma em relação às outras. Assim, há uma relação de fase estável entre diferentes ritmos biológicos, que é chamada de “ordem temporal interna”. Indivíduos saudáveis são aqueles nos quais as relações temporais entre os ritmos de seu organismo e os ciclos ambientais são mantidos em equilíbrio (Marques & Menna-Barreto, 2003).

Os ritmos biológicos modulam praticamente todos os processos fisiológicos dos mamíferos, sendo estimado que nesta classe de animais, 10% do genoma estão sob o controle circadiano (Panda et al., 2002; Storch et al., 2002).

1.1.2 Controle Central e Periférico dos Ritmos Biológicos

Os Núcleos Supraquiasmáticos (NSQs) localizados no Hipotálamo anterior são considerados o relógio ou marcapasso central do organismo responsável por coordenar oscilações rítmicas na fisiologia e comportamento, pois as vias eferentes dos NSQs são capazes de sincronizar os relógios ou marcapassos periféricos, controlando diversas funções do organismo, tais como o momento de liberação hormonal, o comportamento alimentar e as flutuações de temperatura, dentre tantos outros, através da comunicação endócrina e do sistema nervoso autônomo (Krieger, 1974; Krieger et al., 1977; Albers & Ferris, 1984; Ralph et al., 1990; Buijs & Kalsbeek, 2001).

Nos mamíferos, a informação luminosa é percebida pelos fotorreceptores presentes nas células ganglionares da retina que utilizam o fotorreceptor melanopsina. Em seres humanos, estas células representam aproximadamente 2% de todas as células ganglionares da retina (Nayak et al., 2007). Em seguida, esta informação é transmitida,

via glutamato, pelo trato retino-hipotalâmico aos NSQs (Moore & Lenn, 1972). As projeções dos NSQs, por sua vez, voltam-se para outros núcleos do hipotálamo (núcleo paraventricular - PVN, hipotálamo posterior e área pré-óptica), e para áreas externas a ele (rafe e tálamo) (Colwell, 2011).

Existem alguns hormônios-chaves envolvidos neste controle neuroendócrino dos ritmos biológicos. O PVN liga o hipotálamo à hipófise através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), produzindo o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que são secretados no sistema porta-hipofisário. Este atua sobre o lobo anterior da hipófise estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que cai na corrente sanguínea, regulando assim a atividade da glândula adrenal na liberação de glicocorticóide (Dickmeis, 2009; Dibner et al., 2010). Por outro lado, os glicocorticóides exercem a retroalimentação negativa sobre o eixo HPA. Os glicocorticóides atuam através de seus receptores, nos quais são expressos por quase todas as células de mamíferos e podem inibir a síntese de fatores pró-inflamatórios, enquanto promovem a expressão de mediadores anti-inflamatórios (Elenkov et al., 2000).

Axônios do PVN projetam-se para núcleos autônomos cranianos e espinhais, realizando o controle sobre os processos parassimpáticos e simpáticos, envolvendo suas fibras noradrenérgicas e adrenérgicas, estimulando as glândulas adrenais na liberação de catecolaminas. A adrenalina e noradrenalina atuam através de vias α -adrenérgicas e receptores α -adrenérgicos, nos quais podem ter diversos efeitos sobre o sistema imune, incluindo o aumento do número de neutrófilos e *natural killers* (NK) no sangue e, conseqüentemente, aumentando a resposta imune humoral (Elenkov et al., 2000).

Este circuito pode explicar as respostas circadianas às agressões inflamatórias pela expressão em fase de moléculas, o que resulta em uma expressão aumentada ou

diminuída de componentes do sistema imunológico para detectar danos nos tecidos, dependendo do momento do relógio circadiano.

As projeções do SNA envolvendo o gânglio cervical superior do SNC controlam a secreção de melatonina (Pandi-Perumal et al., 2006). A partir dos NSQs, os impulsos são transmitidos para o PVN e, em seguida, para a coluna intermediolateral da medula torácica superior. Fibras simpáticas pré-ganglionares estendem a partir da coluna intermediolateral para o gânglio cervical superior, adjacente à artéria carótida interna no pescoço. Fibras nervosas simpáticas pós-ganglionares então inervam a glândula pineal, sendo a norepinefrina o neurotransmissor liberado das fibras simpáticas pós-ganglionares que termina nos pinealócitos (Ariens-Kappers, 1960). Em comparação com todas as outras glândulas endócrinas, a pineal é a única que possui como único regulador da secreção de melatonina, a estimulação neural simpática. Ativação das fibras simpáticas que terminam na glândula pineal é rigidamente controlado pelos NSQs (Reiter, 1990).

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é sintetizada a partir do triptofano e a 90% deste hormônio, que é encontrado na circulação sanguínea e na saliva, é metabolizado no fígado, tendo como metabólito a 6-hidroximelatonina. Subsequentemente, uma pequena parte é excretada na urina na forma de 6-sulfatoximelatonina. A concentração de 6-sulfatoximelatonina na urina está correlacionada com o nível total de melatonina no sangue durante o período de coleta (Buscemi et al., 2004).

Atualmente, atribui-se aos sistemas hipotalâmicos e suas respectivas interações funcionais com o sistema de temporização circadiano, o controle do ciclo vigília-sono. (Mignot et al., 2002; Pace-Schott & Hobson, 2002). As principais eferências anatômicas dos NSQs de importância no ciclo vigília-sono são para o núcleo pré-óptico ventro-

lateral do hipotálamo anterior (VLPO), o hipotálamo lateral e locus ceruleus (LC) da formação reticular no tronco cerebral. Estas eferências dos NSQs em conjunto determinam a ocorrência consecutiva de atividades aminérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, hipocretinas e glutaminérgicas importantes para que ocorra o controle do início e manutenção da vigília, do sono REM e sono NREM (Alóe et al., 2005).

Por outro lado, três diferentes vias aferentes informam o hipotálamo sobre a atividade dos órgãos periféricos: diretamente através de hormônios ou através de axônios do núcleo do trato solitário (NTS) ou indiretamente por meio de projeções dos núcleos parabraquiais (Buijs & Kalsbeek, 2001). Sabendo-se que o NTS e os núcleos parabraquiais possuem as mesmas estruturas hipotalâmicas como alvos inervadas pelos NSQs. Este núcleo inerva o hipotálamo levando as informações gerais das vísceras para o controle do SNA (Guyton & Hall, 2011).

Acredita-se que o ritmo dos osciladores periféricos seja sincronizado tanto por eferências dos NSQs quanto por alças de autorregulação de genes e proteínas do relógio, que reforçam a mensagem proveniente do relógio central, ambos atuando sobre o hipotálamo (Buijs & Kalsbeek, 2001; Kalsbeek et al., 2011).

A comunicação entre o sistema neural e endócrino é possivelmente a condição fundamental para que o organismo funcione de maneira harmônica, transmitindo os sinais de ritmicidade.

Pouco depois da identificação dos NSQs como relógio biológico central, foram realizados experimentos que verificaram a permanência de ritmos biológicos em animais com NSQs lesionados e pesquisas posteriores confirmaram o caráter oscilatório de tecidos periféricos (Balsalobre et al., 1998). Porém, o relógio central e os osciladores periféricos possuem *zeitgebers* distintos, pois respondem a diferentes estímulos ambientais e fisiológicos. O principal sincronizador dos NSQs é a informação do ciclo

claro-escuro, enquanto que os relógios periféricos podem ter seus ritmos arrastados ou ressincronizados pelo estímulo alimentar, por exemplo, sem que o período do relógio central seja alterado (Damiola et al., 2000; Stokkan et al., 2001).

Os fatores envolvidos na sincronização dos relógios periféricos são os responsáveis por garantir a estabilidade e as alterações cíclicas do organismo, mesmo após breve interrupção dos sinais ambientais. Em animais com deficiências de receptores de glicocorticóides ou após adrenalectomia, o ritmo circadiano é interrompido mais facilmente do que em animais controle quando desafiados com *zeitgebers* fora de fase (Le Minh et al., 2001).

Dessa forma, essas conexões permitem que o organismo sincronize a informação ambiental externa à informação metabólica proveniente dos órgãos periféricos. Este sistema é denominado de sistema de temporização circadiano e seu funcionamento ótimo é resultante da integração da informação de diferentes *zeitgebers* pelos diferentes osciladores do sistema (Moore-Ede et al., 1982).

1.1.3 Bases Genéticas e Moleculares do Controle da Ritmicidade Biológica

A expressão da ritmicidade endógena dos organismos, mesmo na ausência de pistas temporais, foi a característica que instigou os pesquisadores a investigarem a estrutura responsável pela geração da oscilação interna, ou seja, o relógio central, e seus mecanismos celulares capazes de gerar esta oscilação.

Estudos na década de 1960 já relatavam a expressão de ritmos biológicos em organismos unicelulares, sugerindo que uma única célula poderia apresentar os componentes de um relógio biológico completo. Desta forma, pode-se concluir que os mecanismos responsáveis pela oscilação endógena eram realizados ao nível molecular (Karakashian & Hasting, 1962; Goto et al., 1985). Acredita-se que a rotação do planeta associada ao ciclo claro-escuro foi tão marcante ao longo da evolução dos organismos, que a ritmicidade endógena tanto em organismos menos organizados como nos metazoários apresentavam base genética para se propagar entre as gerações.

Evidências demonstraram a existência de uma maquinaria celular composta pelos genes relógio e por suas proteínas correspondentes responsáveis pela contagem do tempo pelo relógio corporal. Essas proteínas controlam de maneira cíclica sua própria transcrição gênica, na qual a proteína traduzida regula negativamente a transcrição do seu próprio gene, por meio de alças de retroalimentação negativa ou também conhecidas por alças de *feedback* negativo (Yoo et al., 2005). Uma alça de retroalimentação pode ser definida como sendo o encadeamento de processos, que têm por objetivo provocar um efeito final, a partir de um estímulo inicial (Guyton & Hall, 2011). No caso da alça de retroalimentação negativa, o efeito final tem por objetivo negar o efeito inicial. Este é o mecanismo básico no qual os genes relógio regulam a transcrição de seus próprios componentes e de outros genes alvos, expressando assim uma ritmicidade circadiana autossustentada (Hardin et al., 1990; Gekakis et al., 1998; Duffield, 2003; Yoo et al., 2005).

Até o momento atual, pesquisadores encontraram várias proteínas distintas envolvidas na expressão da ritmicidade do relógio central de mamíferos: PERIOD1, PERIOD2, PERIOD3, CLOCK, BMAL1 (que vem do inglês, *brain and muscle ARNT-like1*, onde ARNT = *arylhydrocarbon receptor nuclear translocator*),

CRYPTOCHROME1, CRYPTOCHROME2, CASEÍNA QUINASE I ϵ , REV-ERB α e β (Pando & Sassone-Corsi, 2001) e ROR (receptor órfão relacionado ao ácido-retinóico) (Dardente & Cermakian, 2007).

As evidências sugerem que a expressão rítmica é alcançada através de uma cascata de transcrição em que a expressão de outros fatores de transcrição são primariamente dirigidas pelo heterodímero de proteínas CLOCK:BMAL1 (Duffield et al., 2002). Esta primeira alça de retroalimentação negativa são membros da família de fatores de transcrição que apresentam o domínio bHLH-PAS (do inglês, basic helix-loop-helix, Period-ARNT-single-minded) (Gekakis et al., 1998). Estas duas proteínas formam um heterodímero que se liga a promotores gênicos que contém uma sequência Enhancer Box (E-box), regulando a transcrição de genes como PERIOD (PER1, 2 e 3) e CRYPTOCHROME (CRY1 e 2). A retroalimentação negativa é realizada pelo heterodímero de proteínas PER:CRY que transloca-se ao núcleo e, após atingir determinada concentração, interage com o heterodímero CLOCK:BMAL1, inibindo sua atividade de promoção de transcrição. Como consequência, as concentrações de RNAm e de suas respectivas proteínas, PER e CRY, vão diminuindo até tornarem-se insuficientes para reprimir a atividade do heterodímero CLOCK:BMAL1. O ciclo inicia-se novamente quando a expressão do PER-CRY diminui muito, o qual, então, volta a ativar a transcrição destes genes (Yoo et al., 2005).

Paralelamente, o mesmo heterodímero CLOCK:BMAL1 inicia outra alça de retroalimentação. Este ativa a transcrição do gene REV-ERB α que compete com a proteína ROR pela ligação ao elemento responsivo ao ROR (ROREs), presente no promotor de BMAL1. Ao se ligar ao promotor de BMAL1, essas proteínas possuem ações antagônicas: ROR ativa a transcrição de BMAL1 enquanto que REV-ERB a inibe. Desta forma, o aumento da concentração de BMAL1 promove a inibição da

transcrição do próprio gene por meio do aumento das concentrações de REV-ERB (Ko & Takahashi, 2006).

Todo esse ciclo em conjunto leva em torno de 24 h para se completar, sendo que a concentração fásica dessas diferentes proteínas é o que constitui a base molecular do relógio biológico. O arrastamento ou sincronização desta maquinaria molecular ocorre diariamente pela informação luminosa do ciclo claro-escuro ambiental, chamado em inglês de “*reset*” ou ressincronização. Em mamíferos, acredita-se que a proteína PERIOD1 do oscilador central é que exerce o papel de sincronizar as alças de autorregulação às informações ambientais. Esta conclusão se deu pelo fato de que as concentrações de seu RNAm aumentam rapidamente após um pulso de luz, enquanto os outros componentes não são imediatamente alterados (Field, 2000).

Outras atividades também são essenciais para a regulação rítmica desses fatores para propiciar a estabilidade e a translocação nuclear adequada nessa maquinaria. As modificações pós-traducionais, como a atividade de fosforilação de caseínas quinases (CK I ϵ e δ) e as transcrições de outros genes alvos como os Ccgs, (*Clock-controlled genes*) são algumas das atividades essenciais (Gachon et al., 2004). Os Ccgs possuem o elemento E-box em sua região promotora, o que faz com que suas transcrições sejam dependentes dos componentes do relógio biológico CLOCK:BMAL1. Eles codificam as mais diversas substâncias, como neuropeptídeos, vasopressina, neurotransmissores, hormônios, fatores de transcrição, moléculas de sinalização intracelular, dentre outros, que regulam a atividade dos neurônios dos NSQs, os quais sincronizam o restante do organismo. Dessa forma, os Ccgs constituem o mecanismo molecular de eferência do relógio biológico central, ou seja, o mecanismo pelo qual os ritmos endógenos centrais são passados aos osciladores periféricos, resultando na expressão de diversos ritmos endógenos circadianos (Duffield, 2003; Bozek et al., 2009)

Assim, a sincronização dos ritmos biológicos, desde o nível molecular até o sistêmico, permite que os processos fisiológicos e comportamentais sejam coordenados temporalmente de forma que o organismo seja capaz de prever e antecipar as variações cíclicas do ambiente, que ocorrem de maneira regular. A revisão de Labrecque e Cermakian (2015) discorre a respeito deste controle molecular do sistema imunológico.

1.2 TRABALHO EM TURNOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS NA SAÚDE

Qualquer incoerência entre as informações ambientais recebidas pelo oscilador central e pelos osciladores periféricos ou quaisquer alterações transcrpcionais ou pós-transcrpcionais ocorridas na maquinaria molecular do relógio biológico podem prejudicar esta sincronia do sistema de temporização circadiano, causando diversos distúrbios fisiológicos sistêmicos e induzir às doenças (Haus & Smolensky, 2006).

As alterações nos horários de trabalho atuam como sincronizador dos ritmos biológicos e provocam mudanças das relações temporais de fase entre estes ritmos, resultando na perda da ordem temporal interna ou, fenômeno também chamado de dessincronização dos ritmos biológicos (Haus & Smolensky, 2006; Arendt, 2010). Desta forma, é necessário certo tempo para que haja a adaptação do sistema temporal como todo (oscilador central e osciladores periféricos) (Haus & Smolensky, 2006).

É possível exemplificar a perda da ordem temporal interna com a dessincronização das respostas inflamatórias em trabalhadores noturnos, o que foi demonstrado em simulação experimental (Castanon-Cervantes et al., 2010).

Para que ocorra o arrastamento dos ritmos circadianos, é importante que o novo ciclo claro-escuro seja bem delimitado, com diferenças marcantes entre as fases de claro e escuro. Entretanto, na grande maioria das vezes, os trabalhadores em turnos, que tiveram seus ciclos de atividade-reposo alterados, não têm como alterar o ciclo claro-escuro natural, além de serem expostos a pequenas diferenças de intensidade luminosa entre as fases de claro e escuro, por estarem sujeitos a ambientes iluminados artificialmente no trabalho e à luz natural durante o dia, o que impossibilita o arrastamento completo dos ritmos biológicos. Isto demonstra a interferência da luz nas fases dos ritmos biológicos circadianos (Boivin et al., 1996; Waterhouse et al., 1998; Zeitzer et al., 2005; Smith & Eastman, 2012). Em consequência, ocorre uma diminuição na amplitude do ritmo do hormônio melatonina (Folkard, 2008) e na qualidade e quantidade de sono, com privação parcial crônica do sono (Roenneberg et al., 2003). Assim, o sono ocorre em horários circadianos desfavoráveis quando a propensão para o sono é pequena e o alerta é alto (Arendt, 2010), já que a melatonina sinaliza o meio interno a respeito da propensão ao sono (Lavie, 1997).

O hormônio melatonina é considerado o sinal biológico universal que sinaliza a fase de escuro e a época do ano para o organismo sendo considerado um excelente marcador de fase do marcapasso central por vários grupos de pesquisadores (Moore, 1996; Arendt, 2006; Barrett & Bolborea, 2012; Hardeland et al., 2012). O ritmo circadiano da melatonina é considerado um dos ritmos biológicos mais robustos do organismo humano, sendo muitas vezes não ajustado às alterações do ciclo atividade-reposo, como ocorre em muitos trabalhadores do turno noturno fixo (Venegas et al., 2012).

Além da sua função como sincronizadora do relógio biológico, a melatonina é um poderoso antioxidante. A melatonina não apenas sequestra radicais livres, tais como

o radical superóxido (O_2^-), hidroxila (*OH), peroxila (LOO^*) e o ânion peroxinitrito ($ONOO^-$), mas também aumenta o potencial antioxidativo da célula, estimulando a síntese de enzimas antioxidativas tais como a superoxidodismutase (SOD), a glutathione peroxidase (GPX) e enzimas envolvidas na síntese de glutathione (Tan et al., 1993; Poeggeler et al., 1994). A melatonina quando comparada com outros antioxidantes clássicos, tais como a vitamina C e E, tem sido demonstrada ser mais eficaz devido suas propriedades anfifílicas (Pieri et al., 1994).

Embora já se saiba que a melatonina interage com o sistema imunológico (Carrillo-Vico et al., 2005; Arushanian & Beïer, 2002), os mecanismos desta interação ainda não são claros. O efeito antiinflamatório deste hormônio tem sido o mais documentado na literatura (Pohanka, 2013). Acredita-se que os efeitos imunológicos positivos sejam devido à atuação da melatonina sobre os receptores de alta afinidade (MT1 e MT2) expressos em células imunocompetentes. Em estudos pré-clínicos, a melatonina aumentou a produção de citocinas influenciando nas imunodeficiências (Carrillo-Vico et al., 2006).

O consumo de melatonina pode neutralizar o dano oxidativo e retardar o processo de envelhecimento neurodegenerativo (Pohanka, 2011). Quando pequenas quantidades de melatonina foram administradas a camundongos, reduziu-se o dano oxidativo causado pelo envelhecimento e atraso do processo inflamatório, que por sua vez, aumentou a longevidade destes animais (Acuña-Castroviejo et al., 2001).

Polimorfismo de nucleotídeos do receptor de melatonina humano MT2 tem sido associado ao risco aumentado de desenvolver diabetes de tipo 2 (Peschke & Mühlbauer, 2010). Além disso, mulheres com baixas concentrações de secreção de melatonina estavam mais propensas a desenvolverem diabetes tipo 2 do que mulheres com concentrações elevadas (McMullan et al., 2013).

Os receptores de melatonina são importantes nos mecanismos de aprendizagem e memória em camundongos e a melatonina pode alterar processos eletrofisiológicos associados com a memória, tais como a potenciação de longa duração (*long-term potentiation* — LTP) (Larson et al., 2006).

Além disso, a melatonina está envolvida no metabolismo energético e controle do peso corporal em animais de pequeno porte (Wolden-Hanson et al., 2000). O mecanismo explicativo é que a melatonina promove o recrutamento de tecido adiposo marrom (TAM), bem como o aumento da sua atividade (Tan et al., 2011). Em consequência, ocorre o aumento da taxa metabólica basal por estimular a termogênese e a geração de calor por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias. Os resultados podem ser extrapolados para obesidade humana, uma vez que o TAM ativado foi encontrado em humanos adultos (Nedergaard et al., 2007).

Em consequência da dessincronização dos ritmos biológicos, devido à organização do trabalho em turnos, ocorrem alterações fisiopatológicas nos trabalhadores (Rutenfranz et al., 1989; Costa, 2003; Moreno et al., 2003; WHO, 2010). Os problemas de saúde mais citados na literatura são os distúrbios do sono (Gaspar et al., 1998), flutuações no humor e efeitos cognitivos e psicomotores (PETRU et al., 2005), alterações gastrointestinais (Segawa et al., 1987; Knutsson, 2003; Drake et al., 2004), doenças cardiovasculares (Tenkanen et al., 1998; Knutsson, 2003; Karlsson et al., 2005; Tüchsen et al., 2006; Haupt et al., 2008; Puttonen, 2010), obesidade (Karlsson et al., 2001), diabetes (Morikawa et al., 2005; Karlsson et al., 2005) e as queixas de sintomas osteomusculares (Lemos, 2009). Além destes, há estudos sobre vários tipos de câncer como o colorretal (Schernhammer et al., 2003), mama (SCHERNHAMMER et al., 2006), linfático (Lahti et al., 2008) e próstata (Kubo et al., 2006), também

associados ao trabalho em turnos. Estudos experimentais com animais demonstram a carcinogenicidade da luz durante a fase escura do dia (Straif et al., 2007).

Um estudo epidemiológico investigou a associação entre trabalho em turnos e mortalidade em trabalhadores finlandeses no período de 1984 a 2008 (Natti et al., 2012). Neste estudo foi comparada a mortalidade total e por causas específicas entre homens e mulheres que trabalhavam no turno noturno ao menos uma vez por semana entre aqueles que não trabalhavam à noite. Os resultados encontraram um risco de morte de 2,2 vezes superior entre as mulheres que realizavam trabalho noturno em relação às que realizavam apenas trabalho diurno. Estes dados foram ajustados para fatores sociodemográficos, de saúde e ocupacionais. Em relação às causas do aumento da mortalidade, encontrou-se que nas mulheres que trabalhavam no turno noturno os tumores representavam risco maior em 2,8 vezes. Entre homens não foi observada qualquer associação estatisticamente significativa.

Muitas doenças crônicas são conhecidas por apresentarem exacerbações circadianas em seus sintomas ou desencadeamento. Por exemplo, pacientes com artrite reumatóide apresentam rigidez articular no início da manhã, que tem sido correlacionada com as concentrações séricas aumentadas de TNF e IL-6 (Cutolo, 2012). A maior suscetibilidade a complicações cardiovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio também ocorre no início da manhã (Muller et al., 1985; Gupta & Shetty, 2005; Jeyaraj et al., 2012). Estes fatos têm sido associados a um aumento na atividade do sistema nervoso simpático nas primeiras horas da manhã, levando ao aumento da pressão sanguínea, bem como o aumento da viscosidade, da coagulação do sangue e, também, a uma predisposição para trombose (Marfella et al., 2007). Além do aumento da ocorrência de infarto do miocárdio pela manhã, a gravidade e extensão dos infartos também foram encontradas sendo maiores neste momento do

dia, sugerindo que a infiltração rítmica de leucócitos pode desempenhar um papel de contribuição na ocorrência de infarto (Suarez-Barrientos et al., 2011). Outro fato interessante é que o número de leucócitos no sangue correlaciona-se com a incidência de eventos cardiovasculares (Coller, 2005), sendo que a adesão de leucócitos desempenha um papel crítico no vaso em oclusão (Auvil-Novak et al., 1996), apoiando ainda mais a sua contribuição para o desencadeamento circadiano de doenças vasculares. Em um estudo mais recente (Lavie & Lavie, 2007), verificou-se que trabalhadores em turnos que apresentavam queixas de distúrbios do sono e idade superior a 40 anos tinham concentrações mais altas de homocisteína quando comparados a trabalhadores em turnos sem queixas de sono, mais novos ou trabalhadores diurnos. Além disso, em uma metanálise concluiu-se que há um aumento de 40% no risco de doenças cardiovasculares em trabalhadores em turnos (Bøggild & Knutsson, 1999).

Em estudo de revisão (Knutsson, 2003) foi discutido que a prevalência de distúrbios digestivos, como a úlcera péptica, foi cerca de 2 a 5 vezes maior em trabalhadores do turno noturno. Posteriormente, outras evidências epidemiológicas demonstraram uma associação entre trabalho em turnos e noturno e o risco aumentado de doenças metabólicas, talvez como resultado da má adaptação fisiológica à privação do sono, acarretando em sonolência crônica e da alimentação em horários circadianos desfavoráveis (Atkinson et al., 2008).

O trabalho em turnos e noturno geralmente diminui as oportunidades para a prática de atividade física. Além disso, a frequência das refeições normalmente é reduzida. No entanto, os lanches durante a noite aumentam. Qin e colaboradores (2003) verificaram que mais de 50% do total de energia ingerida pelos trabalhadores em turnos e noturno foram consumidos à tarde e à noite. Além disso, durante a noite a digestão é

menos eficiente devido à ritmicidade circadiana (Atkinson et al., 2008) de variáveis fisiológicas como o triaglicerol (Holmbäck et al., 2002) e resistência à insulina (Morgan et al., 1998; Lowden et al., 2010).

Estudos demonstraram que o sobrepeso e a obesidade são mais prevalentes em trabalhadores em turnos e noturnos do que nos trabalhadores diurnos (van Amelsvoort et al., 1999; Canuto et al., 2013; Kim et al., 2013). Além disso, o trabalho em turnos e noturno tem sido associado à maior propensão para o desenvolvimento de outras doenças metabólicas, como a resistência à insulina (Cipolla-Neto et al., 2014; Leproult et al., 2014), diabetes (Pan et al., 2011; Ika et al., 2013), dislipidemias (Karlsson et al., 2001; Dochi et al., 2009) e síndrome metabólica (Li & Yamaguchi, 2011; Kawada & Otsuka, 2014). Outro distúrbio também discorrido na literatura são as alterações no consumo alimentar (Esquirol et al., 2009; Crispim et al., 2012). Pesquisas associam o estresse do horário do trabalho noturno às alterações do funcionamento do eixo HPA (Ulhôa et al., 2011). O núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) aumenta a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no sistema porta-hipofisário. Este hormônio alcança a região anterior da glândula pituitária que secreta na corrente sanguínea o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), em especial o cortisol. O cortisol estimula a mobilização de glicose, proteínas e lipídeos a partir de suas reservas celulares tornando-os disponíveis para geração de energia (Guyton & Hall, 2011).

Desta forma, o trabalho em turnos atua sobre a síntese e liberação de hormônios corticosteróides (Swaab et al., 1995), com o aumento do hormônio cortisol (Ulhôa et al., 2015). A manutenção em longo prazo destas concentrações elevadas pode danificar o SNC, devido à quebra de gorduras e proteínas e um aumento do açúcar no sangue, sendo estes eventos perigosos para a saúde (Sheer et al., 2009; Guyton & Hall, 2011). Cipolla-Neto e colaboradores demonstraram em sua revisão da literatura em 2014 que

a diminuição de melatonina devido ao trabalho em turno e outras situações induzem a resistência à insulina e intolerância à glicose. A melatonina atua potencializando a ação da insulina central e periférica devido à regulação da expressão do GLUT4 ou desencadeamento a via de sinalização da insulina. Assim, a melatonina induz, através dos seus receptores de membrana ligados à proteína G, a fosforilação dos receptores de insulina e os seus substratos intracelulares.

A secreção aumentada de cortisol, também provoca a atrofia dos tecidos linfóides e regula negativamente a expressão de IL-1 e receptores de IL-2 nos linfócitos T. Estes eventos levam a diminuição da quantidade de aminoácidos, os quais são essenciais para a proliferação de células B e a síntese de IgM a partir de tecidos e órgão linfóides (Segerstrom & Miller, 2004). Além disso, diminui o número de linfócitos B e produção de IgM (Khaleghipour et al., 2015).

Além da associação de maior prevalência de patologias com o trabalho em turnos, estes horários impróprios de trabalho estão também relacionados a maiores queixas de dor osteomusculares (Miyamoto et al., 2000), sonolência excessiva (Moreno et al., 2003) que, conseqüentemente, também estão relacionados ao déficit de atenção sustentada e fadiga crônica (Souza, 2004).

Não apenas os fatores organizacionais relacionados ao trabalho em turnos é que influenciam no aumento da prevalência de queixas e patologias, mas também fatores individuais têm sido associados à menor tolerância ao trabalho em turnos. Dentre estes fatores de risco individuais, podemos citar: número de anos no esquema de trabalho em turnos e conseqüentemente a idade, personalidade introvertida e personalidade menos solitária, sexo feminino, presença de criança na casa, presença de marido ou ausência de esposa (Moreno et al., 2003).

Não estão bem estabelecidos quais são os mecanismos patofisiológicos que o trabalho em turnos ocasiona prejuízos à saúde. Entretanto, alguns fatores têm sido corroborados na literatura: 1- dessincronização circadiana; 2- privação de sono; 3- supressão da melatonina pela exposição à luz durante o turno noturno (Smith & Eastman, 2012). Sendo o principal deles a dessincronização circadiana das funções rítmicas (Arendt, 2010). Apesar destes mecanismos ainda não estarem totalmente claros, é importante notar que a inflamação é um fator de risco em comum compartilhado por muitas dessas patologias.

Baseado nestas evidências, as consequências negativas na saúde do trabalhador em turnos, principalmente do turno noturno, têm se tornado uma preocupação progressiva na área da Saúde Pública, visto a presença da sociedade de 24 horas em todo o mundo (Moreno et al., 2003).

1.3 SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO E ADQUIRIDO

O sistema imunológico é um conjunto de estruturas e processos biológicos que protege o organismo contra microorganismos, sendo subdividido em inato (ou natural) e adquirido (ou adaptativo). As respostas iniciais de proteção são mediadas pela imunidade inata e, posteriormente, pela atuação de mecanismos mais poderosos da imunidade adquirida. Ambas atuam em cooperação de forma que as respostas inatas estimulam e influenciam nas respostas imunes adquiridas. Em contrapartida, as respostas imunes adaptativas intensificam os mecanismos da imunidade inata (Abbas et al., 2012).

Quando os receptores de microorganismos ou quando as células danificadas enviam sinais de alarme, muitas vezes identificados pelos mesmos receptores, inicia-se as respostas da imunidade inata. O sistema imunológico inato é composto por mecanismos de defesa não-específicos que respondem de forma indiferenciada ou genérica a um agente invasor do organismo. Entretanto, o sistema inato não confere imunidade permanente contra um patógeno (Litman et al., 2005). Os principais componentes do sistema imunológico inato são: 1- barreiras físicas e químicas, como os epitélios e as substâncias químicas antimicrobiana produzidas nas superfícies epiteliais; 2- células fagocitárias (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas e células assassinas naturais (*natural killers* – NK); 3- proteínas do sangue, incluindo o sistema complemento e outros mediadores da inflamação; 4- citocinas, que regulam e coordenam muitas das atividades das células da imunidade inata (Abbas et al., 2012).

Desta forma, o sistema imunológico inato bloqueia a entrada de microorganismos provenientes do ambiente externo e ataca muitos microorganismos pelas barreiras físicas e químicas, sendo consideradas a primeira linha de defesa do sistema imunológico inato. Entretanto, uma vez que estes microorganismos ultrapassam estas barreiras, encontram-se com a segunda linha de defesa do sistema imunológico inato, as células da imunidade inata (Alberts et al., 2002). Em consequência, a resposta imune inata celular consiste em dois tipos principais de respostas: inflamação e defesa antiviral.

A inflamação ou processo inflamatório é parte de uma resposta biológica complexa a estímulos nocivos ao organismo como os patógenos, células lesadas ou irritantes, envolvendo um conjunto de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas. A destruição progressiva do tecido na ausência de inflamação iria

comprometer a sobrevivência do organismo. Por outro lado, a inflamação crônica pode conduzir a uma série de doenças (Ferrero-Miliani, 2007).

A inflamação é considerada como um mecanismo de imunidade inata devido a sua capacidade para deflagrar uma resposta não-específica contra padrões de agressão geneticamente definidos pelo organismo, em comparação com a imunidade adaptativa, onde o sistema imune identifica agentes agressores específicos segundo seu potencial antigênico (Abbas et al., 2012).

Na resposta de fase aguda, que ocorre imediatamente após a injúria tecidual, ocorrem fenômenos vasculares, com aumento do calibre dos capilares, mediados principalmente pela histamina. Como consequência, ocorre o aumento localizado da irrigação sanguínea (hiperemia ou rubor) e aumento da temperatura local (calor). Em seguida, ocorre a produção local de mediadores inflamatórios que promovem o aumento da permeabilidade capilar e da quimiotaxia. Desta forma, há o recrutamento de leucócitos no foco da lesão e liberação de mais mediadores químicos, dentre estes as citocinas, quimiocinas, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos. Em consequência, ocorre o extravasamento do líquido intravascular para o espaço interticial extracelular (denominado edema). Somando-se a estas respostas, as plaquetas e o sistema de coagulação sanguíneo são ativados para conter os possíveis sangramentos. Fatores de adesão são expressos na superfície das células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos internamente, mediando a adesão e a diapedese de células circulantes provenientes do sistema imunológico (monócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos). Estas células, em conjunto, destroem o tecido danificado e removem os agentes patológicos através da fagocitose e da degranulação. Outro sintoma da inflamação é a dor que ocorre apenas quando há terminações nervosas sensoriais na área inflamada as

quais são estimuladas pelas prostaglandinas e bradicinina e pela compressão realizada pelo edema (Alberts et al., 2002).

Os monócitos se transformam em macrófagos quando estimulados pelas citocinas produzidas pelos linfócitos T CD4+. Além disso, os macrófagos são atraídos para o local de inflamação por sinais emitidos por citocinas. Desta forma, as citocinas são de extrema importância na diferenciação, na atração para o local e até mesmo na resposta do macrófago na área da lesão.

Com a descoberta das citocinas, interleucinas (ILs), foi desenvolvido o conceito de inflamação sistêmica. Embora os processos envolvidos sejam idênticos aos da inflamação tecidual, a inflamação sistêmica não se limita a um tecido particular, mas envolve o endotélio e outros órgãos. A inflamação sistêmica é amplamente observada na obesidade, apresentando o aumento da concentração de muitos marcadores da inflamação (Bastard et al., 2000; Mohamed-Ali et al., 2001; Kershaw & Flier, 2004). Além disso, baixo grau de inflamação crônica é caracterizado por um aumento de duas a três vezes nas concentrações sistêmicas de citocinas, tais como TNF- α , IL-6 e Proteína C Reativa (PCR) (Petersen & Pedersen, 2005).

Quando os microorganismos são capazes de resistir às respostas de defesa nos tecidos e entram no sangue, são reconhecidos pelas proteínas circulantes do sistema complemento. O sistema complemento é ativado quando ocorre a ligação das proteínas complemento ao patógeno, ativando a sua atividade protease. Em consequência, ocorre uma cascata catalítica que produz peptídeos que atraem células do sistema imune, aumentando a permeabilidade vascular e marcam os microorganismos com opsonina para serem destruídos. Este é o maior componente humoral da resposta imune inata (Rus et al., 2005). Muitas proteínas circulantes entram nos locais de infecção durante as respostas inflamatórias para ajudar no combate aos microorganismos.

Entretanto, muitos microorganismos patogênicos são resistentes à imunidade inata e necessitam de mecanismos mais poderosos e especializados da imunidade adquirida.

O sistema imunológico adquirido ou também chamado de sistema imunológico específico concentra sua capacidade para distinguir moléculas do próprio corpo e proteínas produzidas por invasores (antígeno), aumentando sua capacidade e intensidade de defesa com cada exposição sucessiva ao antígeno específico. De forma integrada, o sistema imunológico específico é controlado e efetuado largamente pelos linfócitos e seus produtos secretados, os anticorpos. Os linfócitos que encontram uma proteína em que o seu receptor seja específico são estimulados e multiplicam-se. Assim são geradas três classes de linfócitos: os B, T e células NK.

Os linfócitos B dão origem aos linfócitos B de memória e plasmócitos que geram os anticorpos, por isso, são os principais responsáveis pela imunidade humoral. Eles concentram-se nos gânglios linfáticos, onde, por meio da filtração da linfa, realiza a ligação antígeno-receptor, caso haja um corpo estranho. Para que esta diferenciação ocorra, a ligação específica do linfócito B antígeno-receptor tem que agir simultaneamente com citocinas produzidas pelos linfócitos T CD4+. Em seguida, eles multiplicam-se e diferenciam-se em plasmócitos e em células de memória. Em consequente, os plasmócitos produzem anticorpos específicos para aquela molécula. Os anticorpos também são conhecidos como imunoglobulinas que são proteínas receptoras livres no sangue que se ligam ao corpo estranho (Sasson, 1989).

Os linfócitos T são as células principais da imunidade celular, estimulando ou atenuando a produção de anticorpos produzidos pelos linfócitos B. Após a ativação dos linfócitos T, estes se tornam células efetoras ou de memória. As primeiras serão subdivididas em linfócitos T CD4+s (ou também conhecidos como Auxiliares ou T4 ou

Th ou T *helper*) e linfócitos T CD8+ (ou também conhecidos como citotóxicos) (Mesquita Jr et al., 2010).

Os linfócitos T CD8+ reconhecem o antígeno com o seu receptor por uma molécula de histocompatibilidade (MHC) classe I agindo diretamente na célula e desencadeando a apoptose desta célula. Entretanto, este linfócito só mata as células se for estimulado por citocinas liberadas pelos linfócitos T CD4+ (Mesquita Jr et al., 2010).

Os linfócitos CD4+ são os controladores de toda a resposta imunológica, ativando ou inibindo todas as outras células imunológicas por meio das citocinas. Os fagócitos após digerir a proteína do invasor, se ligam aos linfócitos CD4+ fazendo com que haja a liberação de citocinas. As concentrações de citocinas são os sinais para a tomada de decisão de quais serão as respostas imunológicas específicas dos linfócitos CD4+. Por conseguinte, eles produzem outras citocinas estimulando outras células a realizarem respostas específicas apropriadas (Mesquita Jr et al., 2010).

Existem 2 tipos de linfócitos CD4+: Th1 e Th2, não se compreendendo até o momento atual o que desencadeia um tipo ou outro. A diferença entre eles reside no perfil de citocinas que cada um é capaz de produzir e, desta forma, a resposta que eles serão capazes de estimular. Antes de se tornarem Th1 e Th2, estes estão em estado de quiescência, sendo denominados Th *naive* ou virgens. Neste momento, seu único papel é produzir e expressar receptores da citocina IL-2. Quando a Th *naive* passa para a circulação, esta recebe o nome de Th0 e quando ocorre um estímulo mais acentuado, estas se diferenciam em Th1 e Th2. A citocina IL-12 induz a diferenciação da Th1 e a citocina IL-4 induz a diferenciação da Th2 (Vaz et al., 2007).

A resposta do Th1 é a produção de citocinas IL-2, IFN- γ e TNF- α que ativam os macrófagos a realizarem a fagocitose e os linfócitos T CD8+, levando a destruição das

áreas infectadas. Desta forma, estes elementos do sistema imunológico são importantes na eliminação de patógenos intracelulares, estimulando a resposta celular (Vaz et al., 2007).

Na resposta do Th2 há a secreção das citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13. Estas estimulam a produção de anticorpos pelos linfócitos B e respostas imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos contra alérgenos e helmintos, sendo importantes contra organismos circulantes no sangue, participando apenas da resposta imunológica humoral (Vaz et al., 2007). Após a ativação destas subpopulações, o IFN- γ inibe Th2 e a IL-10 inibe as Th1.

Existem outros tipos de linfócitos T: os linfócitos T supressores que produzem mensageiros químicos que inibem a atividade das células B e T quando a infecção se encontra contida; os linfócitos T reguladores que evitam as doenças auto-imunes; e os linfócitos T memória, que são células inativas até que se exponha novamente ao mesmo antígeno (Abbas et al., 2012).

Por último, os linfócitos *Natural Killer*, NK ou exterminadoras naturais. Os NKs recebem este nome pela sua atividade citotóxica, como as da CD+8, contra células tumorais de diferentes linhagens e infecção viral, sem a necessidade de reconhecimento prévio de um antígeno específico, ao contrário funcionamento dos linfócitos T (Kiessling et al., 1975).

1.3.1 Citocinas Inflamatórias: Marcadores do Sistema Imunológico

Citocinas são um grupo heterogêneo de moléculas que possuem ações antagônicas, porém bem balanceadas. A sua sinalização molecular intracelular está envolvida principalmente na regulação do sistema imune. Estas possuem função autócrina, agindo na própria célula produtora, parácrina atuando em células próximas, e endócrina quando sua ação é à distância (Lin et al., 2002; Zhang & An, 2007; Sommer & White, 2010).

As citocinas são secretadas por diversas células como monócitos, macrófagos, linfócitos e outras. Essas proteínas solúveis são ativadas em casos de inflamação, respostas sistêmicas a lesões e na hematopoiese, como mostrado anteriormente. As citocinas incluem as interleucinas (IL), interferons (IFN), fator estimulador de colônias (CSF), fator de necrose tumoral (TNF) e fator de transformação do crescimento (TGF) (Rossi & Zlotnik, 2000).

São os macrófagos ativados nos tecidos inflamados que liberam as citocinas que sinalizam a retroalimentação das respostas dos leucócitos, principalmente os macrófagos e neutrófilos, à inflamação. Em seguida, ativam os próprios macrófagos a realizarem a fagocitose de forma mais eficiente. Desta forma, estas citocinas são consideradas pró-inflamatórias e mediadoras da imunidade inata. São elas: IL-1, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-20, TNF α , IFN α , IFN β (Bazan et al., 1996). A IL-8 agrupa os fatores quimiotáticos. Outras citocinas atuam como imunomoduladoras, como IL-2, TNF-RA, IL-10, IL-13, IL-19 e outras, IL-10, IL-13 e IL-19, como imunossupressoras.

Outras citocinas são produzidas em resposta à ativação dos linfócitos T e potencializam as reações imunológicas, atuando principalmente na defesa contra parasitas e tendo também importância nos processos alérgicos. Estas são consideradas

mediadores da imunidade específica. São elas: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, INF- γ , TGF- β (Diaconu et al., 2010).

Além destas, as IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, G-CSF (fator estimulador de colônias granulocitárias), GM-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos), M-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos) estimulam a proliferação e a diferenciação dos precursores hematopoiéticos, ou seja, a maturação destas células (Mroczko & Szmitkowski, 2005).

Distúrbios no equilíbrio da produção e secreção das citocinas têm papel significativo no desencadeamento e agravamento de diversas patologias. Na ausência das citocinas derivadas dos linfócitos T CD4+, o restante do sistema imune fica quase totalmente paralisado, como acontece na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (Katsikis et al., 2011).

As citocinas têm sido implicadas em várias condições patológicas. Dessa forma, suas concentrações podem ser usadas como marcadores de prognóstico (Mountz et al., 2011). Algumas citocinas têm sido largamente utilizadas na literatura como marcadores do sistema imunológico. Estas são citocinas que aumentam sua concentração tanto na presença de processo inflamatório local como sistêmico. Elas são: IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

1.3.1.1 Interleucina 1 Beta (IL-1 β)

A IL-1 β é produzida principalmente pelos monócitos e macrófagos, enquanto que a IL-1 α é produzida por células não imunológicas, tais como queratinócitos ativados durante lesão celular, infecção, invasão ou inflamação. Outros tipos celulares podem

produzir IL-1, como células endoteliais, fibroblastos, miócitos, células de Langerhans e linfócitos B e T (Dinarello, 1989). Já a terceira forma de IL-1, a IL-1AR (antagonista de receptor de IL-1) é largamente produzida por macrófagos infectados por vírus. A síntese de IL-1 pode ser induzida por TNF- α , IFN- α , β e γ , lipopolissacarídeo (LPS), vírus e antígenos (Arend, 1991).

As formas α e β possuem atividades semelhantes. Entretanto, a terceira forma, IL-1AR, é um inibidor competitivo dos mesmos receptores da IL-1, bloqueando os efeitos da mesma. Desta forma, é considerado um autorregulador endócrino (Curfs et al., 1997). O uso de IL-1AR previne efeitos maléficos da IL-1 (Arend, 1991).

A IL-1 α está associada às membranas celulares e age através de contatos celulares. Já a IL-1 β é sintetizada como uma proteína precursora (Pro-IL-1 β), que não é secretada na forma ativa até ser metabolizada pela enzima caspase-1. Atualmente, descobriu-se que IL-1 β se expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal (Lin et al., 2000; Zhang, 2007).

As principais atividades biológicas da IL-1 são: estimulação de linfócitos CD4+; proliferação e ativação de linfócitos B, neutrófilos, monócitos/macrófagos, aumentando as atividades quimiotáticas e fagocitárias. Além disso, estimula a adesão de leucócitos, aumenta a expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais, inibe a proliferação das células endoteliais, aumenta a atividade de coagulação, tendo participação na gênese da coagulação intravascular disseminada (Dinarello, 1989; Arend, 1991). Somando-se a estas funções, a IL-1 também estimula hepatócitos a produzirem proteínas de fase aguda da inflamação e estimula a hematopoiese, tanto pela estimulação da própria célula quanto pelo aumento da liberação de fatores estimulantes de colônias (CSFs). Por outro lado as ações da IL-1 α e β podem ser diretas ou através

da ativação de mediadores como prostaglandina E2 (PGE2), CSFs, IL-6 e IL-8 (Monroy et al., 1992).

Especificamente a IL-1 β atua no hipotálamo onde exerce função de pirógeno endógeno, por meio da ativação da ciclooxigenase-2, com formação de PGE2 no hipotálamo anterior, causando a febre. Além disso, realiza retroalimentação negativa de sua própria produção, pois estimula o hipotálamo a secretar o hormônio CRH. Em seguida, o CRH atua na hipófise anterior estimulando a secreção do hormônio ACTH, o qual estimula a região fasciculada do córtex da adrenal, aumentando a produção de corticosteróides. Estes, por sua vez, inibem a síntese primária de IL-1 (Rothewell, 1991).

A IL-1 β também produz substância-P (SP), óxido nítrico (ativando enzima óxido nítrico sintase) e moléculas de adesão endotelial. Tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (Zhang, 2007).

Outra função importante da IL-1 β é o aumento da atividade de osteoclastos e adipócitos, sendo o grande responsável pelo emagrecimento e tendência a fraturas de pacientes com processos infecciosos crônicos (Rothewell, 1991). Por realizar todas estas funções, a IL-1 β é considerada produtora da inflamação sistêmica.

1.3.1.2 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 pode ser produzida por vários tipos celulares, sendo as células B, T e monócitos as principais fontes. Os potentes estímulos para a sua síntese são: IL-1, LPS

e TNF. Os glicocorticóides inibem a síntese de IL-6, enquanto TGF- β apenas a diminui (Rothewell, 1991). A IL-13 possui efeito sobre a IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, inibindo-as e diminuindo a resposta inflamatória (Montaner, 1993). Além disso, a IL-17 estimula a secreção de IL-6 (Fossiez, 1996).

A IL-6 é uma citocina com múltiplas funções, influenciando nas respostas imunes antígeno-específico e respostas inflamatórias, sendo um dos maiores mediadores da fase aguda da inflamação. Esta estimula a produção de proteínas da fase aguda da inflamação nos hepatócitos e a atração de eosinófilos para o local da inflamação (Heinrich et al., 1990).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação de linfócitos T citotóxicos em células NK. Além disso, ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração. Contudo, também exerce propriedades antiinflamatórias durante lesão, por liberar receptores solúveis de TNF (TNFR) e IL-1AR (Curfs et al., 1997; Lin et al., 2000).

Da mesma forma que a IL-1, a IL-6 também estimula o hipotálamo causando febre e a produção de ACTH pela hipófise, realizando uma retroalimentação negativa no eixo HPA (Heinrich et al., 1990).

1.3.1.3 Fator de Necrose Tumoral (TNF)

Este é sintetizado principalmente por macrófagos, sendo que monócitos, neutrófilos, linfócitos T e NK, após estimulação por LPS, também o sintetizam. A

produção é estimulada por IFN, IL-1, IL-2, GM-CSF, substância P, bradicinina, imunocomplexos, inibidores da ciclooxigenase e fator ativador de plaquetas (PAF). A produção é inibida por ciclosporina, dexametasona, PGE₂, IL-6 e antagonistas do PAF. TNF- α e TNF- β ligam-se aos mesmos receptores no início, mas intracelularmente, após a endocitose deste complexo, exercem atividades distintas (Tracey & Cerami, 1993). Esta citocina também está presente nos neurônios e células da glia, desempenhando funções importantes tanto na hiperalgia inflamatória quanto na neuropática.

A principal atividade biológica do TNF é uma acentuada citólise e citoestase em diferentes linhagens neoplásicas, tendo ação antitumoral importantíssima (Mackay et al., 1993; Tartaglia et al., 1993). As outras funções do TNF são semelhantes às da IL-1, sendo mediador na defesa anti-humoral e antiviral: ativação da coagulação, alterações endoteliais estimulando as moléculas de adesão, ativação das PGE₂, do fator ativador de plaquetas, dos glicocorticóides e dos eicosanóides; influenciam na apoptose celular, na atividade quimiotática, no estímulo ao metabolismo oxidativo de fagócitos, na atividade de pirógeno endógeno, no aumento da reabsorção óssea, da atividade de adipócitos e da expressão de MHC-I e II (Mackay et al., 1993). Apesar de ações similares à IL-1, o TNF não tem ação em córtex da adrenal. O TNF estimula a IL-6 fazendo com que os hepatócitos produzam proteínas da fase aguda da inflamação (Mackay et al., 1993; Tartaglia et al., 1993).

Após procedimento cirúrgico, trauma ou durante as infecções, o TNF- α é um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Ele é um potente indutor do metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Concentrações aumentadas de TNF no sangue de pacientes com septicemia correlacionam-se com a piora do prognóstico (Kunkel et al., 1991).

1.4 RITMICIDADE DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

As respostas imunes humorais, celulares e alérgicas a partir da exposição a antígenos apresentam ritmicidade biológica. Os ritmos biológicos em variáveis relacionadas com a imunidade determinam a variação rítmica da intensidade do processo inflamatório, quer em resposta a estímulos ambientais ou no decurso de uma rejeição de enxerto ou em doenças auto-imunes (Haus & Smolensky, 1999).

Os sistemas neuroendócrino e imunológico interagem em vários níveis, incluindo autócrino, parácrino, endócrino, neuroendócrino e mecanismos neurais. A ritmicidade é encontrada em todos os níveis deste sistema de multicomponentes, incluindo a aferência e a eferência de mensageiros humorais de células imunocompetentes vindos da periferia do organismo, sendo controlados geneticamente e pelo ajuste contínuo do arrastamento destes ritmos por fatores ambientais. Parte dos ritmos do sistema imunológico é controlada predominantemente por ritmos endógenos, como por exemplo, o ritmo circadiano do cortisol, aumentando as intensidades, ou, por exemplo, a prolactina, aprimorando as respostas imunológicas, enquanto que outros dependem de fatores ambientais, como por exemplo, a presença de alérgenos. A fase fisiológica de um organismo em um dado momento pode ser prevista com certa probabilidade se os hábitos da pessoa são regulares e conhecidos e se não houver dessincronização devido a um estado patológico ou devido a outras circunstâncias como o trabalho em turnos (Haus & Amolensky, 1999).

Evidências demonstram que muitos parâmetros e funções do sistema imunológico apresentam ritmo circadiano (Krieger, 1975; Fernandes et al., 1976;

Kawate et al., 1981; Angeli et al., 1992; Gudewill et al., 1992; Young et al., 1995; Esquifino et al., 1996; Born et al., 1997; Haus & Smolensky, 1999; Redwine et al., 2000; Redwine et al., 2004; Arjona & Sarkar, 2005), como será apresentado nos parágrafos seguintes.

Muitas funções e parâmetros do sistema imunológico foram descritos como sendo dependentes da hora do dia como, por exemplo: a proliferação de linfócitos (Esquifino et al., 1996), a atividade das células NK (Angeli et al., 1992; Arjona & Sarkar, 2005), as respostas imunes humorais (Fernandes et al., 1976), número de leucócitos circulantes no sangue (Kawate et al., 1981; Redwine et al., 2004), as concentrações de citocinas (Gudewill et al., 1992; Young et al., 1995; Born et al., 1997; Redwine et al., 2000) e cortisol sérico (Krieger, 1975).

Além disso, as variações hora-dependentes na susceptibilidade à infecção (Shackelford & Feigin, 1973), curso de doenças como a artrite reumatóide, seus sintomas ou desencadeamento (Cutolo et al., 2003), asma (Sutherland, 2005) e resposta da terapia farmacológica (Haus & Smolensky, 1999) demonstram o papel integral que o sistema circadiano desempenha nas respostas imunológicas.

Desta forma, é necessária a compreensão da regulação circadiana das funções imunológicas e inflamatórias para entender a fisiopatologia de doenças inflamatórias e, conseqüentemente, planejar o melhor tratamento.

Em um estudo com voluntários saudáveis observou-se que as citocinas INF- α , TNF- α , IL-1 e IL-12 exibiram ritmos diários com seus picos de madrugada, coincidindo com o nadir do ritmo do cortisol plasmático (Petrovsky et al., 1998). Esta elevada reatividade imunológica coincidindo com o nadir do cortisol plasmático, pode explicar o motivo dos sintomas de algumas doenças crônicas inflamatórias, como a

artrite reumatóide e asma, serem exacerbadas durante a noite ou início da manhã (Harkness et al., 1982; Martin et al., 1991).

Outros ritmos que apresentam seu máximo durante a noite e início da manhã incluem: o número de linfócitos T CD4+ circulantes e a razão das células T CD4+/CD8+ (Miyawaki et al., 1984), concentrações séricas de interleucina IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Gudewill et al., 1992; Pandi-Perumal et al., 2006), o índice fagocitário (Melchart et al., 1992). O pico de linfócitos circulantes e a produção de citocinas no sangue são sincrônicos. Já é consenso na literatura que a concentração plasmática de glicocorticóides em valores supra-fisiológicos inibe a produção de citocinas (Kelso & Munck, 1984; Ray et al., 1990).

Assim, poderia ser sugerido que a variação diurna na produção de citocinas é consequência da variação no número de linfócitos circulantes. Entretanto, achados com a administração oral de acetato de cortisona com consequente elevação do cortisol plasmático dentro das concentrações fisiológicas indicam que o cortisol não suprime a produção de citocinas simplesmente reduzindo o número de linfócitos circulantes, visto que reduz as citocinas pró-inflamatórias por curta duração, mas não suprime o aumento do cortisol plasmático no início da manhã. Além disso, o aumento do cortisol não teve efeito imediato no total de linfócitos circulantes. Assim, é concebível que este modo de administração de glicocorticóides possa ser utilizado para suprimir os sintomas inflamatórios diurnos, sem suprimir o eixo HPA. Os glicocorticóides alteram a expressão das citocinas ligando e ativando elementos de regulação negativa nos promotores de genes de citocinas e induzindo I κ B α . Esta é uma proteína que se liga e neutraliza o fator de transcrição de citocinas NF- κ B. As citocinas pró-inflamatórias, cuja transcrição é regulada descendentemente pelos glicocorticóides incluem: IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IFN- γ , GM-CSF e TNF- α (Petrovsky et al., 1998).

Manipulações genéticas da temporização circadiana podem modular a imunidade inata. Por exemplo, o ritmo de IFN- γ foi demonstrado estar ausente em ratos com mutação do gene relógio PER2 (Arjona & Sarkar, 2006), que também são deficientes na capacidade de produzir IL-10 em resposta ao LPS (Liu et al., 2006).

Entre outras patologias, camundongos com o gene BMAL1 não funcional (*Knockout* BMAL1) desenvolvem progressiva inflamação da córnea e exibem diminuição do número de linfócitos (Kondratov et al., 2006). Além disso, camundongos sem os genes do relógio CRY1 quanto do CRY2 exibem produção exacerbada de citocinas (Hashiramoto et al., 2010).

Estudos em camundongos demonstram que eles são altamente sensíveis e sujeitos à sobrevivência reduzida quando expostos a agentes patogênicos no início da fase ativa (isto é, no início da noite). Esta resposta não é completamente compreendida, mas parece ser uma adaptação para detectar e combater patógenos quando a exposição ao antígeno é máxima, ou seja, para maximizar uma resposta em momentos mais prováveis de exposição a agentes patogênicos que é quando o animal está em atividade (Scheiermann et al., 2012; Silver et al., 2012). Este fenômeno é atribuído a vários fatores como: 1- expressão aumentada de moléculas de adesão e quimiocinas, neste momento do ciclo diário, proporcionando uma maior infiltração de leucócitos no tecido (Scheiermann et al., 2012), o que resulta em números mais elevados de leucócitos ativados, em tecidos e um aumento potencial de provocar danos nos tecidos; 2- aumentada sensibilidade para detectar agentes patogênicos durante a fase ativa devido ao aumento da expressão de componentes do sistema imune inato; 3- leucócitos exibem maior capacidade fagocitária e citotoxicidade durante a fase ativa (Scheiermann et al., 2013).

Nos últimos 20 anos, as evidências demonstraram que as oscilações circadianas dos componentes do sistema imunológico são um regulador integral que tem o potencial para impactar no desenvolvimento de doenças e nos tratamentos (Lange et al., 2010; Arjona et al., 2012). Estudos recentes sugerem que o recrutamento cíclico de células imunes para os tecidos podem afetar a ocorrência da doença ou a sua progressão. Ritmos nos tecidos parecem estar sincronizados globalmente, enquanto agem localmente através de nervos simpáticos para orquestrar oscilações tecido-específicas na expressão de moléculas de adesão e quimiocinas pelas células endoteliais (Scheiermann et al., 2012). Estes ritmos são acompanhados por oscilações endógenas na expressão de fatores pró-migratórios por células imunitárias, aumentando a probabilidade do alcance de tecidos em estádios específicos do ciclo circadiano. Estes achados fortificam a importância da expressão circadiana dos componentes do sistema imunológico para o aparecimento de doenças inflamatórias (Keller et al., 2009; Silver et al., 2012).

Enquanto a dessincronização rítmica potencializa o aparecimento de doenças, a sincronização da atividade com a fase clara do dia, para humanos, potencializa o sistema imunológico a responder aos antígenos, como acontece em unidades de terapia intensiva, onde aplicam-se padrões de iluminação diários, melhorando a recuperação dos pacientes sépticos (Drouot et al., 2008). Neste sentido, há consenso entre pesquisadores acerca da influência circadiana no desenvolvimento de doenças e na recuperação das mesmas. A cronofarmacologia é uma das vertentes da cronobiologia que visa verificar a melhor hora do dia para a administração de medicamentos de acordo com seu pico de eficácia, enquanto exerce efeitos colaterais mínimos (Gorbacheva et al., 2005; Beauchamp & Labrecque, 2007; Levi & Schibler, 2007).

1.5 EFEITOS DA RESTRIÇÃO DE SONO NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A restrição de sono, devido a fatores como o estilo de vida, o trabalho em turnos, o envelhecimento e estados patológicos, pode afetar significativamente a função imunológica em seres humanos.

Estudos demonstraram que a privação do sono em humanos saudáveis pode resultar no aumento do sistema de defesa não específico (Dinges et al., 1994; Irwin et al., 1996; Born et al., 1997).

Este cenário foi constatado em um estudo de privação de sono por 64 horas em humanos. As produções de leucócitos, granulócitos, monócitos e de citotoxicidade das células NK aumentaram progressivamente ao longo do período de privação de sono, associados ao aumento da sonolência, fadiga e lapsos de atenção em teste neurocomportamentais. Entretanto, os resultados não demonstraram associação com a concentração plasmática do cortisol e ACTH, hormônios que possuem efeitos imunorregulatórios. O aumento da contagem das células imunológicas foi revertido após a recuperação do sono (Dinges et al., 1994). Outro estudo verificou, além do aumento dos monócitos e NK, também o aumento da contagem de linfócitos na condição de uma noite de privação de sono em humanos (Born et al., 1997).

Sono insuficiente também está associado ao aumento das concentrações de marcadores pró-inflamatórios, através do aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α), embora os mecanismos fisiológicos subjacentes destas relações permaneçam obscuros (Shearer et al., 2001; Meier-Ewert et al., 2004; Vgontzas et al., 2004; Opp, 2005; Frey et al., 2007; Mullington et al., 2009). Além disso, os estudos

ressaltam o fato de que não apenas a duração do sono como a qualidade do sono afetam o sistema inflamatório (Kapsimalis et al., 2005; Opp, 2005).

A manutenção da arquitetura do sono tem um importante papel para a integridade da função imunológica. Na porção inicial do sono noturno durante o sono de ondas lentas, ocorrem picos de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a secreção do hormônio do crescimento e de prolactina induzida com o sono associada a baixas concentrações de cortisol, possui correlação com a produção de anticorpos após uma vacinação (Besedovsky et al., 2012).

Somando-se ao achados em humanos, estudos experimentais indicam que as citocinas TNF- α , IL-1 e IL-6 estão envolvidas na regulação do sono. Quando estas citocinas foram administradas em animais, os despertares noturnos aumentaram e a estrutura do sono sofreu alteração (Späth-Schwalbe et al., 1998; Opp, 2005). Estes achados sugerem que a inflamação tem um papel relevante nos sintomas subjetivos associados com a privação do sono (Vgontzas et al., 2004). Concomitantemente, estes estudos indicam que a privação do sono causa alterações na inflamação, assim como, a indução da resposta inflamatória pode alterar a qualidade e quantidade de sono.

Além disso, a supressão de melatonina pela exposição à luz durante a fase escura do dia pode levar a imunodeficiência, com influência no equilíbrio da produção de citocinas pró e antiinflamatórias, o que pode contribuir com a inflamação sistêmica crônica e está relacionada com a incidência de câncer (WHO, 2010). A melatonina, dentre tantas funções corporais, age como imunorreguladora sendo capaz de induzir mudanças diárias e sazonais na atividade imunológica. A administração crônica de melatonina leva ao aumento substancial da atividade de células NK e a responsividade destas células ao IFN- γ (Gatti et al., 1990; Angeli et al., 1992). A diminuição da secreção de melatonina pode contribuir, por meio deste mecanismo, para uma

consequente diminuição da imunocompetência (Haus & Smolensky, 1999). De forma similar, muitas citocinas também interferem na produção da melatonina via núcleos supraquiasmáticos (Coogan & Wyse, 2008). Pontes e colaboradores (2007) observaram que altas concentrações circulantes de TNF foram capazes de inibir o pico noturno da melatonina em nutrízes com mastite, sugerindo a ação direta do TNF sobre a glândula pineal.

Em suma, muitos estudos com privação do sono, em humanos e experimentalmente em animais, possuem dificuldades em distinguir se os efeitos sobre o sistema imunológico são devido à privação de sono ou a dessincronização dos ritmos circadianos ou a diminuição da secreção de melatonina. Até o momento atual, falta uma compreensão abrangente dos efeitos da dessincronização circadiana sobre a função imunológica. Contudo, as evidências demonstram que existe uma relação bidirecional entre o sistema imunológico e o sistema de temporização circadiano. A regulação circadiana da inflamação pelo sistema imunológico pode ser a base das patologias associadas com a dessincronização circadiana, como ocorre em trabalhadores em turnos (Ganz, 2012; Mavroudis et al., 2012; Ali et al., 2013; Depner et al., 2014).

1.6 EFEITOS DA DESSINCRONIZAÇÃO DOS RITMOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

A dessincronização dos ritmos biológicos induzida experimentalmente altera a resposta imune inata, com aumento da mortalidade de camundongos. Isto pode ser devido a uma liberação aumentada de citocinas pró-inflamatórias e número de

macrófagos em resposta à dessincronização. Apesar da privação de sono e estresse serem conhecidos como fatores que alteram a função imunológica, neste estudo de Castanon-Cervantes e colaboradores (2010) não foram observadas perda de sono e alterações nas medidas de estresse. Em contraste, a expressão dos genes do relógio central, do fígado, timo e macrófagos peritoneais no grupo dos camundongos após simulação de *jet lag* com arrastamento de 6 horas foi encontrada alterada ou abolida. Desta forma, estes pesquisadores concluíram que a dessincronização circadiana, mas não a perda de sono ou estresse, está associada com as desregulações do sistema imune inato no *jet lag* induzido. Tais alterações imunológicas poderiam ser um mecanismo comum para a miríade de efeitos negativos à saúde do trabalhador em turnos e noturno (Castanon-Cervantes et al., 2010).

As conexões circadianas neuroimunes desempenham um componente de retroalimentação muito importante pelas células do sistema imunológico para o SNC, como explicado no item 1.1.2 (Dantzer, 2001; Johnson, 2002; Larson & Gen, 2002). No caso da artrite reumatóide, a inflamação é caracterizada pelo aumento sinovial local e as concentrações sistêmicas de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IFN- γ , e TNF- α (Feldmann et al., 2001). Tal aumento na produção de citocinas desempenha um papel chave nas vias de ativação neuroendócrina em pacientes com artrite reumatóide (Cardinali & Esquifino, 2003). Dados indicam que o aumento de citocinas periféricas pode estimular o aumento das concentrações centrais de citocinas (Dantzer, 2001). O estímulo inflamatório também pode induzir as respostas do SNC através de vias aferentes de sinalização neural periférica (Bluthe et al., 1994). Alterações na secreção do hormônio cortisol também podem estar envolvidas na inflamação sistêmica crônica, uma vez que o cortisol, com sua propriedade antiinflamatória, atua centralmente na regulação das concentrações de muitas citocinas (Besedovsky & Del Rey, 2000).

1.7 EFEITOS DO TRABALHO EM TURNOS NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Existem poucos estudos em humanos sobre as alterações imunológicas induzidas pelo trabalho em turnos, sendo os resultados divergentes. Dentre estes, algumas investigações não encontraram alterações no comportamento das citocinas inflamatórias após 24 horas de trabalho contínuo em médicos de uma unidade de terapia intensiva (Matejovic et al., 2011). Corroborando com estes dados, o estudo de Copertaro e colaboradores (2011) verificou longitudinalmente o efeito do trabalho em turnos comparado com o trabalho diurno fixo em enfermeiras nos marcadores do sistema imunológico (contagem de: linfócitos T CD4+ e CD8++, CD8+CD57+, células B e células NK; citocinas: IL-1 β , IL-6, INF- γ , TNF α ; respostas proliferativas dos linfócitos; citotoxicidade das células NK; e cortisol). Nenhuma das variáveis estudadas diferiu entre os grupos na linha de base e 12 meses após. Os autores sugeriram que o trabalho em turnos não necessariamente afeta de forma negativa o sistema imune. Somando-se a isso, os autores concluíram que este quando realizado por muito tempo, leva a uma adaptação crônica do estresse e que possivelmente repercute no eixo neuro-imuno-endócrino. Em 2010, Van Mark e colaboradores fortificaram estes achados por não terem encontrado diferenças entre as concentrações plasmáticas de IL-6, TNF- α e contagem de linfócitos, apesar da privação de sono nos trabalhadores em turnos comparados com os diurnos.

Em contraste, outros estudos demonstraram o efeito negativo sobre o sistema imunológico de trabalhadores em turnos. Após a retirada do trabalho em turnos por motivo de greve, observou-se uma diminuição significativa na produção de IL-6, IL-10 e

IL-1RA e um aumento significativo na produção de IL-2, além de forte tendência para a diminuição das concentrações de TNF- α . Por outro lado, as concentrações de IL1- β não se alteraram, concluindo que o trabalho em turnos potencializa a produção das citocinas pró-inflamatórias (Beilin et al., 2006). Outro estudo verificou o aumento da contagem leucocitária associado ao trabalho em turnos rodíziantes, considerando esta variável como um marcador biológico de inflamação sistêmica (Sookoian et al., 2007). Lavie & Lavie (2007) verificaram uma alta concentração de homocisteína sanguínea em trabalhadores em turnos que se queixavam de distúrbios do sono e os que tinham idade acima de 40 anos, quando comparados com trabalhadores sem queixas de sono, mais novos ou trabalhadores diurnos. Os resultados de outro grupo sugerem que trabalhadores noturnos ou trabalhadores diurnos que largaram o turno noturno recentemente apresentam maior inflamação sistêmica, mensurada pelas concentrações de proteína C-reativa e leucócitos circulantes (Puttonen et al., 2011). Khosro et al., em 2011, verificaram a relação entre trabalho noturno e o aumento significativo dos marcadores inflamatórios IL-6, proteína C-reativa, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas após trabalho noturno comparado com dados coletados após trabalho diurno. TNF- α também apresentaram valores superiores, mas não estatisticamente significantes.

Cabe ressaltar que todos estes estudos comentados nos dois últimos parágrafos sobre as alterações imunes induzidas pelo trabalho em turnos em experimentos com humanos foram realizados por meio de coleta de amostra sanguínea.

Por outro lado, um estudo atual do nosso grupo publicou dados preliminares onde estes resultados sugerem que o trabalho noturno pode perturbar o padrão de variação salivar de IL-1 β . Entretanto, nenhuma associação foi encontrada com as variáveis do sono (Reinhardt et al., 2012). Na continuação deste mesmo estudo, dados complementares demonstraram que o trabalho noturno foi associado com a perda do

ritmo de secreção do cortisol e IL-6. Os ritmos diários do TNF- α e IL-1 β foram ajustados ao ciclo vigília-sono adotados pelos trabalhadores do turno noturno durante os dias de trabalho. Entretanto, não houve diferença nas concentrações de cortisol, TNF- α , IL-1 β , IL-6 na comparação entre os turnos de trabalho (Reinhardt et al., 2013).

Alguns autores sugerem que os efeitos impostos à temporização circadiana pelo sistema imunológico inato são mediados por citocinas pró-inflamatórias no SNC (Kwak et al., 2008).

Desta forma, podemos verificar que não apenas o sistema circadiano regula o sistema imunológico, mas também as moléculas imunológicas sinalizadoras afetam os ritmos circadianos periféricamente. Entretanto, o impacto específico que o trabalho noturno acarreta sobre as respostas imunológicas, ao induzir a dessincronização crônica dos ritmos circadianos, não está completamente esclarecido até o momento atual.

2. JUSTIFICATIVA

Evidências científicas demonstram que o trabalho em turnos e noturno tem sido associados à privação parcial crônica do sono e ao aumento da concentração de citocinas inflamatórias em trabalhadores.

Estudos indicam que existe um processo bidirecional, no qual a privação do sono causa aumento na inflamação, assim como, a indução da resposta inflamatória pode alterar a qualidade e quantidade de sono. Muitas condições patológicas em trabalhadores em turnos e noturno compartilham o fator de risco comum da inflamação. Entretanto, não há conhecimento sobre a associação entre o fator organizacional turno noturno de trabalho e a dessincronização dos ritmos biológicos dos marcadores do processo inflamatório. É plausível supor que a mudança na modulação das citocinas inflamatórias possa interferir em uma gama de processos fisiológicos, principalmente relacionadas ao sistema imunológico, que por sua vez, interferem na resposta de proteção do corpo contra a instalação de dor, fadiga e, mais posteriormente, de morbidades. Tais alterações imunológicas e inflamatórias podem ser o mecanismo comum para a miríade de efeitos negativos na saúde dos trabalhadores em turnos.

Os determinantes sociais e ambientais e suas relações com o processo saúde–doença têm trazido discussões relevantes no âmbito da Saúde Pública. Os fatores ambientais relacionados à organização do trabalho e condições ambientais, em conjunto com indicadores sociais, são elementos importantes na indução da geração de iniquidades na saúde dos trabalhadores.

Já se sabem que as doenças relacionadas ao trabalho são, na atualidade, um problema de Saúde Pública, envolvendo um grande investimento financeiro do Estado, empresas e, principalmente, diminuindo a capacidade laboral do indivíduo.

O presente estudo parte do pressuposto que a compreensão de marcadores biológicos do processo inflamatório, em conjunto com informações referidas pelos trabalhadores, revelará o papel da organização do trabalho no desenvolvimento e/ou agravamento do processo patológico. A partir dos achados deste estudo, poderemos propor intervenções na organização do trabalho para reduzir os processos inflamatórios associados com o trabalho em turnos e suas consequências no estado de saúde destes trabalhadores.

3. HIPÓTESE PRINCIPAL

Os trabalhadores do turno noturno apresentam a perda da relação de fases dos ritmos circadianos (melatonina, cortisol, ciclo vigília-sono, citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6) com o sincronizador ambiental dia e noite e sincronização circadiana após 3 semanas de férias, de forma semelhante aos padrões dos trabalhadores diurnos.

3.1 HIPÓTESES SECUNDÁRIAS

- Os trabalhadores do turno noturno apresentam maior prevalência de morbidades, de queixas de sintomas osteomusculares e fadiga, pior qualidade e menor quantidade de sono, mais sonolência, Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado, maior intensidade de dor, maior concentração de citocinas inflamatórias, menor concentração de melatonina, cortisol e temperatura oral quando comparados com os trabalhadores do turno diurno;
- Os trabalhadores do turno noturno quando em férias apresentam ciclo vigília-sono e ritmos de citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6 em fase com os ritmos de melatonina e cortisol, mantendo a ordem temporal interna, além de maior duração do sono e melhor qualidade do sono, menor sonolência, menor intensidade de dor e queixa de fadiga, menor concentração de citocinas inflamatórias e maior concentração de melatonina, cortisol e temperatura oral quando comparados com estes trabalhadores em período de trabalho;

- Os trabalhadores diurnos, noturnos e estes em férias apresentam diferenças nas concentrações e parâmetros dos ritmos circadianos em Dia de Trabalho comparado com Dia de Folga, sendo que em Dia de Folga ocorre a melhora da qualidade do sono, aumento da quantidade do sono, diminuição da sonolência, da intensidade de dor e da queixa de fadiga, aumento da concentração de melatonina, cortisol e diminuição da concentração de citocinas inflamatórias;
- As amplitudes dos ritmos circadianos da citocinas inflamatórias são mais baixas nas curvas salivares quando comparadas com as curvas do plasma;

4. OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do turno noturno de trabalho e das férias no ritmo circadiano das citocinas inflamatórias destes trabalhadores.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a população e comparar os trabalhadores dos turnos diurno e noturno, de acordo com as características por eles referidas acerca das variáveis sociodemográficas, condições de vida e lazer, condições e organização do trabalho, presença de morbididades, sintomas osteomusculares, fadiga, sonolência excessiva e dados antropométricos;
- Comparar os trabalhadores do turno diurno, turno noturno e turno noturno em férias, em relação à variabilidade diurna das variáveis: citocinas inflamatórias, melatonina, cortisol, temperatura oral, sono, sonolência, fadiga e dor;
- Comparar os trabalhadores do turno diurno, turno noturno e turno noturno em férias entre as situações de trabalho (Dia de Trabalho e Dia de Folga) em relação às variáveis: citocinas inflamatórias, melatonina, cortisol, temperatura oral, sono, sonolência, fadiga e dor;
- Comparar a ritmicidade das citocinas IL-1 β , IL-6, and TNF- α nas amostras plasmáticas com as amostras salivares;

5. MATERIAL E MÉTODOS

Esta tese compreende três estudos que foram chamados de: Etapa1, Etapa 2 e Etapa 3. As Etapas 1 e 2 foram realizadas no Brasil com trabalhadores em turnos fixos (diurno e noturno). A Etapa 3 foi realizada nos Estados Unidos em pessoas saudáveis que mantiam sua fase de atividade em paralelo com a fase clara do dia. Estas etapas serão apresentadas em separado no decorrer da dissertação da tese.

5.1 DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO

Continuação desenho experimental do estudo

5.2 ESTUDO PILOTO

Foram realizados estudos pilotos para as duas etapas do estudo que ocorreram no Brasil.

No Estudo Piloto da Etapa 1 foi realizado um teste quanto ao preenchimento dos questionários. Os questionários foram aplicados em 10 trabalhadores da mesma empresa da Etapa 1 e 2. As descrições da população estão descritas no item 5.3. As questões eram lidas pela pesquisadora e o voluntário marcava a resposta. O objetivo do Estudo Piloto da Etapa 1 foi detectar dificuldades de compreensão e coerência das questões. Com os resultados desse estudo piloto, algumas alterações nos questionários foram necessárias e realizadas. Os dados do Estudo Piloto da Etapa 1 não foram utilizados posteriormente no estudo propriamente dito.

O objetivo Estudo Piloto da Etapa 2 foi testar kits de alta sensibilidade para as citocinas IL1 β , IL-6 e TNF- α nos diferentes horários do dia e, conseqüentemente, podermos realizar a tomada de decisão sobre qual kit utilizaríamos no decorrer da pesquisa.

Três voluntários do sexo masculino, eutróficos, com idade média de $23,9 \pm 1,7$ anos, concordaram em participar do Estudo Piloto da Etapa 2. Eles não apresentavam sonolência excessiva, avaliada pela escala de sonolência de Epworth, não apresentavam sintomas clínicos de distúrbios de sono. Além disso, os voluntários mantiveram o seu ciclo regular de sono-vigília e não praticaram exercícios físicos durante os dias do estudo.

Para controlar a ausência de privação do sono durante os dias de coleta foram utilizados actígrafos e diários do sono. As coletas, armazenamento e análise da saliva

foram realizadas seguindo os métodos propostos na Etapa 2 do estudo, a cada 4 horas, da hora de acordar até a hora de dormir, durante três dias consecutivos. No terceiro dia, uma amostra adicional foi coletada aproximadamente às 2:00 horas. Foram testados kits da marca IBL *International* de alta sensibilidade que foram discutidos em relação aos kits de sensibilidades normais. Estas informações foram demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Informações principais sobre os kits de alta sensibilidade para análise pela técnica por ELISA utilizados na Etapa 2 e seus respectivos kits com sensibilidade normal.

Kit ELISA	Marca	Sensibilidade
IL-1 β alta sensibilidade	IBL <i>International</i>	0,05 pg/mL
IL-1 β sensibilidade normal	IBL <i>International</i>	0,30 pg/mL
IL-6 alta sensibilidade	IBL <i>International</i>	0,03 pg/mL
IL-6 sensibilidade normal	IBL <i>International</i>	0,92 pg/mL
TNF- α sensibilidade normal	IBL <i>International</i>	5,00 pg/mL
TNF- α alta sensibilidade	IBL <i>International</i>	0,13 pg/mL

Análises de Cosinor Individual e Cosinor Populacional, para períodos do ritmo (τ) de 24 e 12 horas, foram realizadas para determinar os parâmetros rítmicos, com nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).

Os resultados deste Estudo Piloto foram apresentados na modalidade pôster no XI Simpósio Brasileiro de Cronobiologia que ocorreu em 2012 na capital Rio de Janeiro.

5.3 ETAPA 1

5.3.1 Aspectos Éticos

A Etapa 1 foi realizada segundo os pressupostos éticos da Resolução n.º 196 do Conselho Nacional de Saúde de 1996 (BRASIL, 1996). Todos os voluntários selecionados para o trabalho receberam uma explicação detalhada sobre o estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO I) elaborado segundo a resolução citada anteriormente e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da USP sob o número 48311 (ANEXO II). Os métodos de estudo seguiram as recomendações da declaração de Helsinki de 1975 para investigações com humanos e as padronizações para pesquisadores cronobiologistas citados por Touitou et al. (2004 e 2006) e Reilly & Bambaiechi (2003).

5.3.2 Tipo de Estudo

Esta etapa foi observacional com delineamento transversal.

5.3.3 Local do Estudo

Para alcançar o objetivo do estudo e garantir poder estatístico nas análises foi preciso uma amostra relativamente grande e, portanto, contatamos empresas de grande porte. Desta forma, somente após 4 meses de reuniões com empresas, foi estabelecido um acordo com uma empresa de grande porte do setor de bebidas para a realização da pesquisa, visto que, a grande maioria das empresas não permite expor dados de saúde ocupacional, organização do trabalho, dentre outros.

Desta forma, o estudo foi realizado na cidade de Uberlândia-MG. A localização privilegiada da cidade, no centro de uma malha viária que liga os quatro pontos cardeais do país, foi decisiva para que a cidade se tornasse um importante pólo de distribuição de mercadorias. Atualmente, a cidade contempla a sede das três maiores empresas atacadista do Brasil (Martins, Arcom e Peixoto) e também da sexta (União) (ABAD, 2011). Uberlândia também tem mais de 30 núcleos de distribuição de empresas de grande porte como a AmBev, a Natura e a Coca-Cola. Somando-se a esses fatos, um entreposto da Zona Franca de Manaus foi inaugurado no ano de 2011, onde os produtos podem ficar armazenados por até seis meses sem serem faturados. Isso significa uma redução do prazo de entrega dos produtos da Zona Franca de 15 dias para 24 horas. O entreposto pode atender 60 caminhões simultaneamente e tem 200 vagas de estacionamento.

Serviços de Saúde e Segurança do Trabalhador têm crescido continuamente na cidade. A empresa que nos permitiu realizar este estudo com os seus funcionários apresentou grande interesse no tema de pesquisa e outras oportunidades de estudo foram discutidas durante o período de coleta de dados.

5.3.4 População do Estudo

A população desta parte do estudo foi constituída por trabalhadores de uma empresa do setor de bebidas, que no período da coleta de dados, contava com 960 funcionários, sendo considerada uma empresa de grande porte. Em todos os setores da empresa, os turnos de trabalho eram fixos, não existindo turnos alternantes na mesma. Existiam três turnos de trabalho. Entretanto, o turno vespertino era composto apenas por funcionários da manutenção e segurança. Isto acontecia para evitar o gasto de energia elétrica da fábrica, uma vez que o horário das 18 às 22 horas tem custos mais elevados.

5.3.5 Amostra

Dos 960 funcionários da empresa, todos os 168 trabalhadores do sexo masculino de linha de produção e operadores de máquinas, que no momento do estudo eram contratados pela empresa, foram convidados a participar da Etapa 1 desta pesquisa. Entretanto, foi questionada, como critério de inclusão para esta Etapa 1, a escolaridade mínima de quarta-série para ser possível responder os questionários. Destes, 125 atenderam aos critérios de inclusão e participaram da Etapa 1. Dos dados dos 125 voluntários que participaram da Etapa 1, dois foram descartados devido à falta de coerência entre as respostas de mesmo teor, demonstrando baixa confiabilidade dos dados. Destes 123 restantes, 56 (45,5%) eram do turno diurno ($31,8 \pm 7,9$ anos) e 67 (54,5%) do turno noturno ($34,3 \pm 8,8$ anos) (vide item 4.1).

A jornada de trabalho diária dos trabalhadores do turno diurno era de 6 horas e 30 minutos e a do turno noturno era de 6 horas, tendo em ambos os turnos de trabalho, uma hora de pausa para a refeição. O horário da pausa era fixo para cada setor. Os dias de trabalho dos trabalhadores do turno diurno eram realizados em seis dias da semana (segunda-feira a sábado), prosseguindo com um Dia de Folga (sábado a partir das 15:00 horas até segunda-feira às 06:29 horas). Já o turno noturno realizava cinco dias de trabalho semanal (domingo à noite com término no sábado de manhã), com folga em dois dias (sábado a partir das 06:01 horas até domingo 22:59 horas). Em resumo, o dia de descanso sempre era aos fins de semana para os dois turnos de trabalho. Desta forma, a carga horária semanal de trabalho do turno diurno era de 39 horas e a do turno noturno 36 horas (vide Tabela 2, Figura 1 e Figura 2).

Tabela 2: Turnos e respectivos horários de trabalho e de folga da amostra que participou da Etapa 1 e Etapa 2.

Turno de trabalho	Início da atividade	Final da atividade	Pausa para refeição	Folga
Turno diurno	07:30 h	15:00 h	12:00 h às 13:00 h	Sábado das 15:01 h à segunda-feira às 7:29 h
Turno noturno	23:00 h	06:00 h	01:00 h às 02:00 h	Sexta-feira das 6:01 h ao domingo às 22:59 h

Figura 1: Diagrama dos horários de trabalho e de folga dos trabalhadores do turno diurno que participaram da Etapa 1 e Etapa 2.

Figura 2: Diagrama dos horários de trabalho e de folga dos trabalhadores do turno noturno que participaram da Etapa 1 e Etapa 2.

Os profissionais que trabalhavam em linha de produção eram especializados em funções específicas e repetitivas, trabalhando de forma sequencial e, portanto, sujeitos à ocorrência de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho (DORT), além de estarem sujeitos à grande demanda de atenção sustentada.

5.3.5.1 Critérios de Inclusão

Ensino fundamental I completo foi critério de inclusão para a Etapa 1, para que os trabalhadores apresentassem um nível mínimo de escolaridade que os permitissem responder os questionários.

5.3.6 Coleta de Dados da Etapa 1

Na Etapa 1 do estudo foram coletados, de 123 operadores de máquinas e trabalhadores de linha de produção, dados referentes às características sociodemográficas, condições de vida e lazer, condições e organização do trabalho, presença de morbididades, queixas de sintomas osteomusculares, fadiga, sono e dados antropométricos.

5.3.6.1 Instrumentos de Coleta de Dados da Etapa 1 (ANEXO III)

5.3.6.1.1 Questionário Sociodemográfico, Condições de Vida e Lazer

Foi utilizado um questionário elaborado pelo grupo de pesquisa para coletar dados referentes aos aspectos sociodemográficos, condições de vida e lazer. O questionário continha perguntas sobre: data de nascimento, estado conjugal, escolaridade, realização de cursos/estudos, número de crianças na residência, ingestão de bebida alcoólica, hábito de fumar, uso de medicamentos, prática de exercícios físicos, dificuldade em pegar no sono, percepção sobre a qualidade do ambiente para dormir, presença de ronco, presença de apnéia do sono, turno de trabalho, outro

emprego, desejo de trocar de turno de trabalho, prática de cochilos durante a pausa no trabalho, dentre outras perguntas.

5.3.6.1.2 Questionário de Condições e Organização do Trabalho

Foram formuladas, pelo grupo de pesquisa, questões relativas às condições e organização do trabalho, tais como: tempo na ocupação, tempo na empresa, tempo exposto ao trabalho noturno, motivo de trabalhar à noite, emprego extra, esforço físico, posturas, ritmo, pausas, acidente do trabalho, interferência do trabalho em outras áreas, satisfação com o turno de trabalho, locomoção para o trabalho, primeira atividade ao chegar em casa, dentre outras perguntas.

5.3.6.1.3 Nível de Atividade Física

O instrumento utilizado para medida do nível de atividade física foi o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), em sua versão curta, proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1998. O propósito do grupo do IPAQ foi desenvolver e avaliar a validade e reprodutibilidade de um instrumento de medida do nível de atividade física possível de ter um uso internacional, para que fosse possível realizar um levantamento mundial da prevalência de atividade física no mundo. No

Brasil, este questionário foi validado por Matsudo e colaboradores (2001). Dentre as várias conclusões observadas, o IPAQ em suas duas formas, longa e curta, teve sua validade e reprodutibilidade similares a outros instrumentos já aceitos e utilizados internacionalmente para medir nível de atividade física. Além disso, parece não existir diferenças importantes entre as formas de entrevista (por telefone) e auto-aplicáveis (MATSUDO et al., 2001).

As perguntas do questionário estão relacionadas às atividades realizadas na semana anterior à aplicação do questionário. A classificação é dada em relação às categorias:

Sedentário – Não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana;

Insuficientemente Ativo – Consiste em classificar os indivíduos que praticam atividades físicas por pelo menos 10 minutos contínuos por semana, porém de maneira insuficiente para serem classificados como ativos. Para classificar os indivíduos nesse critério, são somadas a duração e a frequência dos diferentes tipos de atividades (caminhadas + moderada + vigorosa). Além disso, essa categoria divide-se em dois grupos:

Insuficientemente Ativo A – Realiza 10 minutos contínuos de atividade física, seguindo pelo menos um dos critérios citados: frequência – 5 dias/semana ou duração – 150 minutos/semana;

Insuficientemente Ativo B – Não atinge nenhum dos critérios da recomendação citada nos indivíduos insuficientemente ativos A;

Ativo – Cumpre as seguintes recomendações: a) atividade física vigorosa ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 minutos/sessão; b) moderada ou caminhada ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 minutos/sessão; c) qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/semana e ≥ 150 min/semana;

Muito Ativo – Cumpre as seguintes recomendações: a) vigorosa ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 min/sessão; b) vigorosa ≥ 3 dias/semana e ≥ 20 min/sessão + moderada e ou caminhada ≥ 5 dias/semana e ≥ 30 min/sessão.

5.3.6.1.4 Morbidades Referidas

A frequência de morbididades referidas, no momento da pesquisa, foi registrada a partir da lista de doenças (diagnosticadas ou não pelo médico), sendo perguntas extraídas do Índice de Capacidade para o Trabalho (ICT) (Tuomi, 2005), que foi validado no Brasil (Martinez et al., 2009). Em seguida, as morbididades foram agrupadas de acordo com o sistema corporal afetado.

O ICT tem sido amplamente utilizado em estudos de distintas áreas (Geukes et al., 2011; Strijk et al., 2011) e, particularmente, em pesquisas em diferentes locais do mundo sobre saúde do trabalhador (Golubic et al., 2009; Yong et al., 2010; Karttunen & Rautiainen, 2011) e no Brasil (Walsh et al., 2008; Marqueze & Moreno, 2009; Sampaio et al., 2009; Silva Jr et al., 2011; Monteiro et al., 2011).

5.3.6.1.5 Sintomas Osteomusculares

O Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares (QNSO) (Kuorinka et al., 1987) em sua versão traduzida e validada para a língua portuguesa por Pinheiro et al.

(2002) foi utilizado. Este foi desenvolvido com a proposta de padronizar a mensuração de relato de sintomas osteomusculares e, desta forma, facilitar a comparação dos resultados entre os estudos. Além disso, constitui-se importante instrumento de identificação de distúrbios osteomusculares no ambiente de trabalho.

O questionário consiste em avaliar a ocorrência de sintomas (como dor, formigamento, dormência) em diversas regiões anatômicas. O respondente relata a ocorrência dos sintomas considerando os 12 meses e os 7 dias precedentes, assim como relata a sua percepção sobre a relação do problema com o trabalho. Também é avaliada a ocorrência de afastamento das atividades rotineiras no último ano e a consulta com algum profissional da área da saúde devido ao problema citado.

Este questionário foi utilizado em vários estudos já publicados (De Barros & Alexandre, 2003; Antonopoulou et al., 2004; Gherzi et al., 2007; Hayes et al., 2011; Salwe et al., 2011; Nordin et al., 2011, Das & Gangopadhyay, 2012).

5.3.6.1.6 Fadiga

Foi utilizado o questionário de fadiga elaborado por Yoshitake (1975). Esta ferramenta para avaliação da fadiga é composta por 30 questões com cinco alternativas cada, indagando sobre sonolência e moleza, dificuldades de concentração e atenção, e sensação de fadiga no corpo. As respostas foram convertidas em valores numéricos de acordo com os seguintes critérios: sempre (valor de 5 pontos); muitas vezes (4 pontos); às vezes (3 pontos); raramente (2 pontos); nunca (1 ponto). Portanto, a máxima pontuação possível foi de 150 pontos (maior fadiga), e a mínima, de 30 pontos (menor

fadiga). Este instrumento de avaliação da fadiga tem sido utilizado por outros grupos de pesquisa (Coelho & Sawada, 1999; Milligan et al., 1997), além do nosso (Mentzner & Fischer, 2001; Vasconcelos et al., 2011).

5.3.6.1.7 Características do Sono

O questionário de avaliação dos distúrbios do sono, desenvolvido por Braz et al. (1987), foi utilizado neste estudo. Este instrumento é de fácil aplicação e baixo custo, porém com uma boa sensibilidade para detecção da presença ou não de doenças relacionadas ao sono.

Este questionário apresenta questões com o objetivo de avaliar inúmeras variáveis que podem causar doenças e problemas do sono, como por exemplo: a percepção de um indivíduo em relação a inúmeros distúrbios do sono, como parassonias, distúrbio do iniciar e manter o sono (insônias) e distúrbios de sonolência excessiva, dentre outros.

O questionário contém a frequência no qual estes problemas de sono ocorreram e as respostas foram classificadas em uma escala de 7 pontos: 1- nunca, 2- menos de uma vez por mês, 3- uma vez por mês, 4- duas a três vezes por mês, 5- uma a duas vezes por semana, 6- 3 a 6 vezes por semana, 7- diariamente. Aqueles que responderam 6 ou 7 foram considerados que possuem queixa significativa de insônia ou sonolência diurna excessiva.

O questionário também incluía um número de itens relacionados às parassonias, definidos de acordo com os itens a seguir: 1- bruxismo noturno e ronco foram

considerados experiências habituais quando eles ocorreram ao menos 3 vezes por semana; 2- sonambulismo, pesadelos e ataques de sono incontrolláveis foram considerados experiências habituais quando elas aconteciam ao menos uma vez por mês.

Além disso, algumas perguntas extras foram inseridas ao questionário com respostas dicotômicas sim ou não.

5.3.6.1.8 Dados Antropométricos

Para a coleta de dados da estatura, foi utilizado um estadiômetro (Sanny, Ltda.) com escala em milímetros. Uma balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade para 150 kg e graduação em 100g (Tanita TBF-521) foi utilizada para a medição do peso corporal.

Em seguida, foi calculado o IMC utilizando a fórmula $IMC = \text{Peso} / \text{Altura}^2$ de acordo com a OMS (WHO, 1997).

Tabela 3: Valores de referência do IMC.

IMC	Classificação
abaixo de 18,5	Subnutrido ou abaixo do peso
entre 18,6 e 24,9	Peso ideal
entre 25,0 e 29,9	Levemente acima do peso
entre 30,0 e 34,9	Primeiro grau de obesidade
entre 35,0 e 39,9	Segundo grau de obesidade
acima de 40	Obesidade mórbida

A aferição de circunferência abdominal (CA) foi feita na altura da cicatriz umbilical. A medida da circunferência do quadril (CQ) foi realizada sobre a altura da

maior circunferência das nádegas. Em seguida, foi realizado o cálculo da relação cintura/quadril (RCQ) (Lohman & Roche, 1998).

A RCQ é um método para identificar a existência do risco aumentado para doenças cardiovasculares e hipertensão arterial. Resultados superiores ou iguais a 0,8 para mulheres e 1,0 para homens, indicam alto risco para doenças cardiovasculares, sendo o risco cada vez maior quanto maior for o valor (Lohman & Roche, 1998).

5.3.7 Análise dos Dados

Todas as análises estatísticas descritivas e inferenciais foram realizadas utilizando o programa SPSS 2.0. A análise descritiva foi representada por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%) das variáveis categóricas e por meio de média e desvio-padrão das variáveis contínuas. A normalidade dos dados contínuos foi avaliada segundo o teste de Kolmogorov Smirnov ou Shapiro Wilk (para variáveis com $n > 100$ ou $n < 100$, respectivamente). Para as variáveis que não apresentaram normalidade, foi utilizado o teste Mann-Whitney. Na etapa 1, a fim de comparar as variáveis contínuas entre os grupos, Grupo Diurno e Grupo Noturno, foi utilizado o teste *t de student* para amostras independentes. A associação das variáveis categóricas foi testada utilizando o teste qui-quadrado de *Pearson* e a estimativa de risco foi testada pela medida de associação de *Odds Ratio* (OR) ou razão de chance, sendo o Grupo Noturno o considerado fator de risco. Nos casos em que houve frequências esperadas menores que 5, foi utilizada a correção pelo Teste Exato de Fisher em variáveis dicotômicas ou Razão de Verossimilhança em variáveis que apresentavam mais de duas categorias. Para

todos os testes estatísticos, o poder de teste adotado foi de 80% e o nível de significância considerado foi de $\alpha \leq 0,05$. Como não houve diferença significativa da idade entre os grupos, esta não foi considerada tendo influência nas variáveis dependentes. Desta forma, a idade não foi utilizada como covariante nas análises.

5.4 ETAPA 2

5.4.1 Aspectos Éticos

Os aspectos éticos da Etapa 2 seguiram as mesmas descrições da Etapa 1, item 4.3.1.

5.4.2 Tipo de Estudo

Esta etapa foi observacional com delineamento longitudinal.

5.4.3 Local do Estudo

Esta etapa ocorreu no mesmo local que a Etapa 1. Verificar item 4.3.3.

5.4.4 População do Estudo

Verificar item 4.3.4.

5.4.5 Amostra

Os trabalhadores participantes da Etapa 2 foram, a princípio, selecionados por critérios de inclusão claramente definidos (item 4.4.5.1), a partir do total dos trabalhadores que participaram da Etapa 1. Destes, restaram 38 trabalhadores do turno diurno e 41 trabalhadores do turno noturno na pesquisa. Em seguida, foi utilizada a técnica de amostragem probabilística por meio do sorteio para seleção dos 45 trabalhadores para compor os grupos da Etapa 2, sendo 15 do turno diurno (Grupo Diurno), 15 do turno noturno (Grupo Noturno) e os mesmos 15 do turno noturno, mas em momento de férias (Grupo Noturno-Férias).

Posteriormente, a lista de trabalhadores selecionados foi passada ao setor de Recursos Humanos (RH) da empresa para que fosse levantado o período de férias dos mesmos. A partir do retorno do RH, foi verificada uma perda de 29,8% (22 trabalhadores) visto que estes foram demitidos ou mudaram de turno ou foram afastados por doença, inviabilizando sua participação na Etapa 2.

A partir do número restante, foi realizada uma nova amostragem probabilística e a pesquisadora entrou em contato pessoalmente na empresa com cada trabalhador selecionado para convidá-los a participar da Etapa 2 e lhes explicar os procedimentos

desta etapa. Após o aceite de 30 voluntários que compuseram os grupos, foi solicitado ao convênio odontológico contratado pela empresa que liberasse a avaliação dentária com a realização da limpeza de profilaxia. Apenas 14 trabalhadores do Grupo Diurno ($32,78 \pm 9,67$ anos), 14 do Grupo Noturno ($35,62 \pm 10,38$ anos) e 9 do Grupo Noturno-Férias ($37,32 \pm 11,32$ anos) completaram todos os instrumentos do estudo.

5.4.5.1 Critérios de Inclusão

Para a Etapa 2, foram selecionados trabalhadores com base nos seguintes critérios de inclusão:

- Sexo masculino;
- Saudáveis, sem diagnóstico de patologia confirmado;
- Não consumir qualquer tipo de medicamento regularmente;
- Não ter sido tabagista nos últimos dois anos;
- Eutróficos, baseado nos valores do IMC preconizados pela OMS;
- Grupo Noturno: trabalhar no turno noturno por no mínimo 12 meses;
- Grupo Diurno: nunca ter trabalhado no turno noturno, e trabalhar na

empresa por no mínimo 12 meses.

5.4.5.2 Cálculo do Tamanho Amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o programa G*Power 3.1 (Faul et al., 2009), baseando-se nos testes estatísticos do desfecho principal. O nível de erro tipo I ou nível de significância (α) foi definido como sendo menor ou igual a 5%. Portanto, a probabilidade máxima de erro aceita para se rejeitar a hipótese de nulidade (igualdade) foi de 5%, ou $p < 0,05$. Em relação ao poder ($1 - \beta$), ou seja, a probabilidade de detectar um efeito verdadeiro, foi estabelecido como 80% (0,8). Desta forma, a probabilidade de ocorrer o erro tipo II (β) foi aceita como no máximo 20% (0,2). Assim temos: poder = $1 - 0,2 = 0,8$. O tamanho do efeito esperado no desfecho principal de estudo (alteração nas citocinas inflamatórias) considerado foi 50%, sendo este considerado um tamanho de efeito grande. O cálculo foi realizado para a aplicabilidade do teste estatístico ANCOVA para três grupos. Baseado nestas escolhas, o N total foi de 42 e, desta forma, optamos por 15 pessoas em cada grupo.

5.4.6 Coleta de Dados da Etapa 2

Trinta e sete sujeitos foram acompanhados por uma semana (do dia um, domingo, ao dia sete, sábado), nos quais foram coletados dados referentes ao padrão de sono e vigília por meio de actímetros, protocolos de atividades diárias e escala de qualidade do sono. Além disso, foram acompanhados em relação à ingestão de bebida com cafeína ou alcoólica e o uso de medicamentos durante esses dias de coleta.

Em um Dia de Trabalho e um Dia de Folga desta semana citada, dados de ritmicidade de diferentes variáveis foram coletados e considerados “situação de trabalho” (Dia de Trabalho ou Dia de Folga) na análise estatística.

Os trabalhadores foram instruídos a manterem-se em rotina livre, ou seja, conservar o seu estilo de vida normal durante os dias de coleta de dados, com exceção das recomendações relativas à coleta de saliva, descritas a seguir.

5.4.6.1 Instrumentos de Coleta de Dados da Etapa 2 (ANEXO IV)

5.4.6.1.1 Actimetria e Registro de Atividades Diárias

Para obtenção das informações sobre o ciclo atividade-reposo, os trabalhadores selecionados utilizaram um actímetro (*Basic Mini Motionlogger Actigraph® Ambulatory Monitoring, Inc*) no punho não dominante durante sete dias consecutivos.

Os actímetros são instrumentos semelhantes a acelerômetros que registram a atividade motora com frequência de amostragem de um minuto. Os dados obtidos pelo actímetro não registram diretamente informações sobre o ciclo vigília-sono. No entanto, através de algoritmos e equações matemáticas é possível estabelecer relações entre o ciclo de atividade-reposo e ciclo vigília-sono. Cabe ressaltar que a identificação dos parâmetros do ciclo vigília-sono obtidos com o actímetro apresenta uma concordância de 85% a 95% com a polissonografia (Sadeh et al., 1989; Souza et al., 2003).

Os actímetros foram inicializados utilizando o programa *Act Millenium*® versão 3.58.0.2 (*Ambulatory Monitoring, Inc.*, 2010) e os dados da actimetria foram processados pelo programa *Action W2*® versão 2.3.01 (*Ambulatory Monitoring, Inc.*, 2001).

Com o objetivo de complementar as informações obtidas pelo actímetro, os trabalhadores preencheram um protocolo de atividades diárias que consistia em uma grade horária de 24 horas dividida em intervalos de 15 minutos, a qual apresentava as seguintes opções de atividades: trabalho, transporte, refeição ou lanche, outro serviço, folga, sono e outras atividades. Os trabalhadores foram instruídos a realizar um traço contínuo no protocolo, de acordo com as atividades diárias realizadas e tempo gasto em cada uma delas. Esse protocolo foi originalmente proposto por Knauth et al. (1983) e adaptado e por Fischer et al. (1987).

Os dados brutos do actímetro foram conferidos e editados por meio do programa *ActionW*® a partir das informações no protocolo de atividades diárias, possibilitando correções nos horários correspondentes aos episódios de sono e aos períodos de retirada do actímetro. Assim, foram gerados os actogramas individuais com a estimativa das características do sono principal e dos cochilos, nos dias de trabalho e dias de folga.

Esses programas incluem entre suas funções o algoritmo Cole-Kripke (Cole et al., 1992), que permite estimar a cada dia vários parâmetros do sono relativos a cada episódio do sono em individual e do conjunto de episódios que ocorrem no período de 24 horas.

Os parâmetros do sono estimados no estudo foram:

- Duração do sono principal: tempo despendido na cama durante o sono principal, em minutos;

- Duração do cochilo: tempo despendido na cama durante cochilos (episódios de sonos secundários), em minutos;
- Despertares do sono principal: número de fragmentações do sono, avaliados no sono principal, em minutos;
- Despertares do cochilo: número de fragmentações do sono, avaliados nos cochilos, em minutos;
- Duração do sono principal sem despertares: minutos de sono dentro do tempo passado na cama do sono principal, em minutos;
- Duração do cochilo sem despertares: minutos de sono dentro do tempo passado na cama do sono secundário, em minutos;
- Início do sono principal: foi estimada a mediana para o horário de dormir dada em horas e minutos;
- Término do sono principal: foi estimada a mediana para o horário de acordar dada em horas e minutos;

5.4.6.1.2 Escala de Sonolência

A Escala de Sonolência de Karolinska (Åkerstedt & Gillberg, 1990) é utilizada para avaliar a sensação de sonolência em um dado momento. Nesta escala são apresentadas categorias verbais ou âncoras para cada número ímpar de referência (1 – extremamente alerta; 3 – Alerta; 5 – Nem alerta e nem sonolento; 7 – Sonolento, mas sem dificuldade de manter acordado; 9 – Extremamente sonolento, “brigando” com o sono). O voluntário escolhe aquela que melhor define o seu estado naquele momento.

Esta escala foi utilizada em conjunto com a coleta de saliva, isto é, a cada 3 horas, no momento de acordar até a hora de dormir.

5.4.6.1.3 Escala de Percepção Subjetiva do Esforço ou Fadiga

A Escala de Borg Modificada tem por objetivo classificar a percepção subjetiva do esforço ou fadiga. Esta é uma escala vertical de razão e de categorias pareadas entre si de forma que para cada categoria existe um valor num contínuo numérico, que vai de zero a 10 (Borg, 1998). Sendo, zero, nenhum sintoma de fadiga, e 10, representa o máximo esforço/fadiga naquele momento. Os trabalhadores foram orientados para escolher uma única pontuação que refletia o seu grau de esforço/fadiga nos momentos do dia.

Esta escala foi utilizada em conjunto com a coleta de saliva, a cada 3 horas, no momento de acordar até a hora de dormir.

5.4.6.1.4 Escala Visual Analógica de Dor

A Escala Visual Analógica (EVA) de Dor é um instrumento unidimensional, que permite quantificar a intensidade subjetiva da dor. A EVA de dor constitui-se de uma linha de 10 cm de comprimento e extremidades de categorias verbais ou âncoras, identificando um mínimo e um máximo (0 – ausência de dor e 10- máxima dor

suportável). Durante a utilização, foi pedido ao voluntário que faça um traço vertical ao longo de uma linha horizontal representativo da variável estimada. Em seguida, é medida a distância marcada, sendo o valor em centímetros correspondente a dor (1,5 cm = 1,5 de dor) (Huskisson, 1983; Ready, 1995; Borg, 1998). A EVA foi utilizada em conjunto com a coleta de saliva, a cada 3 horas, no momento de acordar até a hora de dormir.

5.4.6.1.5 Coleta da temperatura oral

Para a coleta da temperatura oral foi utilizado um termômetro digital (Geranther Medical do Brasil, Brasil) e o registro do valor em graus Celsius foi anotado no formulário entregue ao trabalhador. O voluntário foi instruído verbalmente e escrito do passo a passo de como realizar a coleta da temperatura oral (ANEXO V).

A temperatura oral foi coletada em conjunto com a coleta de saliva, a cada 3 horas, no momento de acordar até a hora de dormir.

5.4.6.1.6 Coleta, Armazenamento e Análise Laboratorial das Amostras Salivares para Detecção de Melatonina, Cortisol e Citocinas Inflamatórias (IL-1 β e IL-6)

Os trabalhadores receberam instruções de forma verbal e também impressa (ANEXO VI) de não comer, não beber e não escovar os dentes nos 30 minutos que precederam a coleta de saliva, para evitar a contaminação da mesma, desprezar saliva com presença de sangue, não ter realizado tratamento dentário nos 7 dias prévios a realização da coleta e não possuir lesões na mucosa oral.

Todos os 30 voluntários selecionados para a Etapa 2 foram submetidos à avaliação dentária com a realização da limpeza de profilaxia via convênio odontológico contratado pela empresa antes do início da Etapa 2 do estudo.

A saliva foi depositada em dois tubos tipo Falcon de 15ml, cônicos, de polipropileno (TPP, Suíça) até atingir a marcação de 1 ml em cada momento de coleta. Os tubos foram armazenados, imediatamente após a coleta, no congelador da casa do trabalhador ou no congelador da empresa (-6°C). No caso das coletas realizadas em casa, o trabalhador levava os tubos até a empresa em sua próxima jornada de trabalho. A pesquisadora buscava as amostras na empresa, três vezes ao dia, nos períodos entre 05:45 horas e 07:45 horas (saída dos trabalhadores do turno noturno e entrada dos trabalhadores do turno diurno), 14:45 horas e 15:15 horas (saída dos trabalhadores do turno diurno) ou 22:30 horas e 23:15 horas (entrada do turno noturno). Em seguida, as amostras eram armazenadas no refrigerador à temperatura de -20°C .

Como as coletas de dados foram realizadas na cidade de Uberlândia-MG e as análises laboratoriais ocorreram na cidade de São Paulo, as amostras foram transportadas pela pesquisadora a São Paulo em um isopor contendo gelo seco (-78°C), o qual manteve as amostras congeladas até alcançar novamente o armazenamento em refrigerador à temperatura de -20°C no laboratório do ICB1-USP, onde foram realizadas as análises.

No momento das análises, o descongelamento das amostras salivares ocorreu com centrifugação com força gravitacional de 1500 x g por cinco minutos em 15° C para a remoção de sobrenadantes. As amostras salivares foram analisadas para a detecção da concentração das citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-6 e do hormônio melatonina usando a técnica de *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) com kits de diferentes marcas, citados na Tabela 4.

Para as citocinas, foram utilizados kits de alta sensibilidade da marca IBL *International* (IBL Hamburg, Alemanha) desenvolvidos para amostras de sangue. Alguns estudos demonstraram a viabilidade da utilização destes kits para amostras salivares (Sjogren et al., 2006; Fernandes-Botran et al., 2010). A decisão da utilização de kits de alta sensibilidade foi tomada após obtermos os resultados do Estudo Piloto da Etapa 2, aos quais se pode concluir que a concentração destas variáveis em população saudável, sem diagnóstico de patologia, só era passível de detecção com kits de ELISA de alta sensibilidade. Para a melatonina, foram utilizados kits específicos para saliva da marca IBL *International* (IBL Hamburg, Alemanha).

Tabela 4: Informações principais sobre os kits, para análise pela técnica por ELISA, utilizados na Etapa 2.

Variável	Marca	Sensibilidade
IL-1 β	IBL <i>International</i>	0,05 pg/mL
IL-6	IBL <i>International</i>	0,03 pg/mL
Cortisol	<i>Salimetrics</i>	0,07 μ g/dL
Melatonina	<i>Salimetrics</i>	0,58 pg/mL
6-sulfatoximelatonina	IBL <i>International</i>	1,0 ng/mL

Todas as instruções dos fabricantes dos kits em relação ao manuseio, armazenamento e procedimentos do ensaio foram seguidas. Para cada kit foi realizada a curva padrão, assim como os controles altos e baixos aos quais foram levados em consideração para o cálculo da estimação das concentrações dos biomarcadores a partir dos valores em absorbância óptica.

A coleta de amostra salivar é não-invasiva, indolor, e possível de ser realizada várias vezes ao dia para fornecer informações precisas e confiáveis sobre as flutuações diurnas de variáveis fisiológicas, como por exemplo, o cortisol e citocinas que refletem a regulação fisiológica das respostas imuno-endócrinas. Outros constituintes salivares, como, por exemplo, a melatonina, têm sido utilizados na investigação da presença de dessincronização circadiana quando avaliada em diferentes momentos das 24 horas do dia.

A importância da saliva como fluido biológico para a detecção de biomarcadores de diagnóstico e prognóstico tem se tornado cada vez mais bem estabelecida, o que pode facilitar a imunoterapia e contribuir para prever o risco de algumas doenças crônicas.

5.4.6.1.7 Coleta de Urina e Análise de 6-Sulfatoximelatonina

A coleta de urina foi realizada ao acordar do sono principal, em conjunto com a coleta de saliva, ou seja, em um Dia de Trabalho e um Dia de Folga.

Foi solicitado aos participantes para urinar antes de ir dormir, para esvaziar a bexiga e garantir que a urina coletada representasse a do período do sono. Os

voluntários urinaram após acordar em um coletor próprio de urina com capacidade de 1000 ml.

A pesquisadora anotava o volume da amostra de urina e, em seguida, alíquotas de 5ml foram congeladas à -20°C até o momento da análise laboratorial de extração de 6-sulfatoximelatonina pela técnica de ELISA. Todos os controles e etapas pedidas no manual do fabricante foram seguidos.

A 6-sulfatoximelatonina foi observada em estudos anteriores, sendo extremamente estável sem conservantes por, pelo menos, cinco dias em temperatura ambiente e, ao menos, dois anos em temperatura de -20°C . Além disso, não foram necessárias precauções especiais durante a coleta da amostra (Bojkowski & Arendt, 1988).

5.4.7 Análise dos Dados da Etapa 2

As análises estatísticas descritivas e inferenciais foram realizadas utilizando os programas SPSS 2.0 e R 3.1.1.

As variáveis da Etapa 2 foram analisadas de acordo com o grupo (Grupo Diurno, Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias), situação de trabalho (Dia de Trabalho ou Dia de Folga) e hora do dia.

O Grupo Diurno foi considerado independente em relação ao Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias. Entretanto, o Grupo Noturno foi analisado como amostra dependente ou medidas repetidas com o Grupo Noturno-Férias. Assim, foram feitos testes ANOVA *Nested* para a comparação entre grupos.

Em relação ao dia de coleta de urina considerou-se coleta em Dia de Trabalho para o Grupo Diurno a coleta de urina da manhã de quinta-feira quando o sono principal aconteceu na noite de quarta-feira para quinta-feira. A coleta de urina da manhã de domingo foi considerada coleta do Dia de Folga para o Grupo Diurno quando o sono principal aconteceu na noite de sábado para domingo. Da mesma forma, as coletas de saliva, temperatura, sonolência, fadiga e dor referentes ao Dia de Trabalho para o Grupo Diurno ocorreram durante a quinta-feira a partir do horário de acordar, em intervalos de três horas e uma última coleta antes de dormir. As coletas de saliva, temperatura, sonolência, fadiga e dor referentes ao Dia de Folga para o Grupo Diurno ocorreram durante o domingo a partir do horário de acordar, em intervalos de três horas e uma última coleta antes de dormir.

Figura 3: Disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas de urina e saliva no Grupo Diurno.

No caso do grupo noturno, a coleta de urina referente ao Dia de Trabalho para o Grupo Noturno foi a da manhã após o sono principal que ocorreu durante o dia de quinta-feira. A coleta de urina correspondendo a do Dia de Folga para o Grupo Noturno

foi a que aconteceu na noite de sábado para domingo ou durante do dia de domingo. Da mesma forma, as coletas de saliva, temperatura, sonolência, fadiga e dor referentes ao Dia de Trabalho para o Grupo Noturno ocorreram durante a quinta-feira a partir do horário de acordar, em intervalos de três horas e uma última coleta antes de dormir na sexta-feira. As coletas de saliva, temperatura, sonolência, fadiga e dor referentes ao Dia de Folga para o Grupo Noturno ocorreram durante o domingo a partir do horário de acordar, em intervalos de três horas e uma última coleta antes de dormir no domingo ou na segunda-feira.

O Grupo Noturno-Férias seguiu a mesma padronização que o Grupo Noturno, com a diferença de que a coleta de urina correspondendo ao Dia de Trabalho foi a do sono principal que aconteceu durante a noite de quarta-feira para quinta-feira ou durante o dia de quinta-feira, dependendo do horário do sono principal.

Figura 4: Disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas de urina e saliva no Grupo Noturno.

Cada ponto de coleta da saliva de temperatura oral, sonolência, fadiga e dor que ocorreu em intervalos de três horas, a partir do horário de acordar e uma última coleta antes de dormir, constituiu um ponto da variável Hora do Dia na análise estatística. As

comparações foram realizadas levando em consideração os valores em conjunto dos dias de coleta e analisados em relação à situação de trabalho. Os valores foram agrupados em 5 intervalos de tempo específicos durante às 24 horas do dia (00:00 horas a 04:59 horas; 05:00 horas a 09:59 horas; 10:00 horas a 14:59 horas; 15:00 horas a 19:59 horas; e 20:00 horas a 23:59 horas).

Em relação à determinação da presença de ritmicidade circadiana, os dados de sonolência, fadiga, dor, temperatura oral, concentração de melatonina, cortisol, IL-1 Beta e IL-6 foram analisados levando em consideração cada ponto de coleta, para estimar os parâmetros rítmicos de cada indivíduo para ambas às situações de trabalho (Dia de Trabalho e Dia de Folga), por meio do teste de Cosinor Individual com período do ritmo (σ) de 24 horas. Em seguida, foi realizado o teste de Cosinor Populacional para período do ritmo (σ) de 24 horas para estimar os parâmetros rítmicos do grupo a partir dos parâmetros rítmicos estimados pelo Cosinor individual de cada voluntário (Nelson et al., 1979).

Pelo método Cosinor (Nelson et al., 1979) são determinadas as características do ritmo: acrofase (Φ), MESOR (Me) e amplitude (A). Este método consiste em ajustar uma série temporal de dados, em uma análise de regressão por mínimos quadrados para obter as melhores estimativas de uma função cosseno, pela forma:

$$f(t) = Me + A \cos(wt + \Phi)$$

onde $f(t)$ é o valor no tempo t da função definida pelos parâmetros, Me (o nível médio, chamado de MESOR), A (a amplitude, sendo a metade da taxa de oscilação), w (a frequência angular, graus por unidade de tempo, com 360° representando um ciclo completo de 24 horas) e Φ (a acrofase, sendo o momento do valor máximo da curva ajustada).

A existência de um ritmo circadiano sinusoidal é confirmada (amplitude do ritmo diferente de 0) ou rejeitada com base no Intervalo de confiança de 95% para cada parâmetro. São apresentados também: o parâmetro PVA que é a força da expressão rítmica, %R sendo a porcentagem rítmica, ou seja, quanto que a série temporal se ajusta à curva coseno.

Para estas análises de ritmicidade circadiana de cada indivíduo foi utilizado o programa computacional Cosana versão 3.1 (Benedito-Silva, 1996) e para o amostral foi utilizado o programa GW-Basic 3.22, desenvolvido por Dave Minors em 1983.

Em relação ao sono, foi assumido como Dia de Folga para o Grupo Diurno sábado às 15:01 horas até a hora de dormir da noite de domingo, sendo que o Dia de Trabalho iniciou na noite de domingo para segunda-feira até sábado 15:00 horas. Esta decisão foi tomada para impedir que o último sono principal antes do início da semana de trabalho seja considerado sono do Dia de Trabalho, já que este episódio de sono de domingo para segunda-feira pode ter características de preparação para o próximo Dia de Trabalho. Além disso, para este mesmo grupo foi considerado como sono principal, os episódios de sono noturnos ou o episódio de sono de maior duração. Os outros episódios de sono foram considerados cochilos (vide Figura 5).

Figura 5: Diagrama com a disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas das características do sono no Grupo Diurno.

Para o Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias, o Dia de Folga iniciou no sábado após o sono principal até domingo 22:59 horas. Desta forma, o Dia de Trabalho ocorreu de domingo na hora que eles entravam na jornada de trabalho às 23:00 horas até sábado a partir do sono principal. Foi considerado sono principal, o episódio de sono de maior duração. Entretanto, quando ocorreram sonos de mesma duração no dia, foi considerado como sono principal o primeiro episódio de sono. Os outros episódios de sono foram considerados cochilos (vide Figura 6)

Figura 6: Diagrama com a disposição dos dias considerados “Dia de Trabalho” e “Dia de Folga” para as análises estatísticas das características do sono no Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias.

Para todos os testes estatísticos, o poder de teste adotado foi de 80% e o nível de significância considerado foi de $\alpha \leq 0,05$.

5.5 ETAPA 3

5.5.1 Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo *Scientific Review Committee* e pelo *Institutional Review Committee* da *Adventist University of Health Sciences* sob o número IRB# 00052ADU da *Adventist University of Health Science*, Orlando, Florida, USA.

Todos os voluntários que participaram do estudo receberam uma explicação detalhada sobre o estudo e assinaram o termo de consentimento formal de participação (*Informed Consent Statement*) (ANEXO VII)

Os métodos de estudo seguiram as recomendações da Declaração de Helsinki de 1975 para investigações com humanos e as padronizações para pesquisadores cronobiologistas citados por Touitou et al. (2004 e 2006) e Reilly & Bambaiechi (2003). Além disso, por exigência da *Adventist University of Health Sciences*, todos os investigadores envolvidos no estudo passaram pela certificação denominada *Collaborative Institutional Training Initiative – CITI* (ANEXO VIII), a qual inclui as certificações de Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practice - GCP*), Privacidade e Segurança de Informação em Saúde para Clínicos, Residentes, Pesquisadores e Bolsistas (*Health Information Privacy and Security for Clinical Investigators, Residents, and Fellows - HIPS*) e em Pesquisa Social e Comportamental (*Social & Behavioral Research*).

5.5.2 Tipo de Estudo

Esta etapa foi observacional com delineamento longitudinal.

5.5.3 Local do Estudo

A Etapa 3 constituiu o estágio Sanduíche da pesquisadora realizado na *Adventist University of Health Sciences*, Orlando, Florida, USA. Os cursos universitários e as pesquisas desenvolvidas nesta universidade americana são especializados na área da saúde e a universidade trabalha em estreita colaboração com o *Florida Hospital* para proporcionar aos alunos a experiência clínica de um grande centro médico. O *Florida Hospital* é uma das maiores instituições de saúde sem fins lucrativos dos EUA, possuindo 22 campos para servir as comunidades em toda a Flórida.

5.5.4 População do Estudo

A população da Etapa 3 foi constituída por alunos da *Adventist University of Health Sciences* (ADU). A etapa de recrutamento foi realizada por divulgação via email a todos os alunos da instituição e por cartazes nas dependências e ônibus da universidade. Durante o recrutamento, eles foram solicitados a completar um formulário curto sobre dados sociodemográficos, a fim de fornecer uma descrição completa dos possíveis voluntários (ANEXO IX). Os voluntários que alcançaram os critérios de inclusão necessários para participar foram contactados por telefone e agendada uma reunião para apresentação da pesquisa e entrevista.

5.5.5 Amostra

Esta etapa do estudo foi realizada em sete voluntários saudáveis do sexo masculino, idade média de $24,51 \pm 6,10$ anos.

5.5.5.1 Critérios de Inclusão

Nesta etapa foram selecionados voluntários baseados nos seguintes critérios (ANEXO IX):

- Sexo masculino;
- Idade entre 20 e 40 anos;
- Saudáveis, sem diagnóstico de patologia confirmado;
- Não consumir qualquer tipo de medicamento regularmente;
- Não ter sido tabagista nos últimos dois anos;
- Eutróficos, baseado nos valores do IMC preconizados pela OMS;
- Nunca ter trabalhado no turno noturno;
- Cronotipo intermediário definido pelo questionário para Identificação de

Indivíduos Matutinos e Vespertinos de Horne and Östberg (1976);

- Não realização de viagem transmeridional nos últimos 10 dias antes da pesquisa;

- Sem sonolência excessiva definida pela Escala de Sonolência de Epworth (JOHNS, 1991);

5.5.5.1.1 Questionário para Identificação de Indivíduos Matutinos e Vespertinos de Horne and Östberg

Em relação ao cronotipo, foi aplicado o questionário de Horne e Östberg (1976), versão em português de Benedito-Silva et al. (1990). Este questionário é auto-aplicável contendo 19 questões sobre horários preferenciais de sono, trabalho e lazer. Este tem como objetivo determinar a matutinidadade e vespertinidadade (Horne & Östberg, 1976). Benedito-Silva et al. (1990) o adaptaram para a língua portuguesa e, desta forma, foi esta a versão utilizada.

5.5.5.1.2 Escala de Sonolência de Epworth

Esta é um questionário simples e auto-administrável que permite a mensuração do nível geral da sonolência do voluntário em várias situações passivas e ativas. O voluntário deve responder qual seria a chance de cochilar em cada uma das situações apresentadas. Os resultados permitem distinguir entre voluntários saudáveis de pacientes com vários grupos diagnósticos. Este foi validado por Johns em 1991.

5.5.6 Coleta de Dados da Etapa 3

Os sujeitos permaneceram no centro de pesquisa da ADU por 58 horas, compreendendo três noites e dois dias para a coleta de amostra de saliva e sangue simultaneamente. Eles foram instruídos a chegar ao centro de pesquisa à noite entre 19 horas e 21 horas da primeira noite do estudo e saíram na manhã após a terceira noite. O objetivo dos voluntários dormirem no centro de pesquisa na noite anterior ao início das coletas dos biomarcadores foi garantir um ambiente adequado para a realização do sono e sem horário pré-determinado para acordar e, assim, evitar as consequências da privação parcial do sono nos ritmos das citocinas inflamatórias. A primeira coleta de dados aconteceu imediatamente após a primeira noite de sono e posteriormente a cada quatro horas até a hora de dormir da segunda noite. A coleta continuou imediatamente após o voluntário acordar da segunda noite e continuou a cada quatro horas até a hora de dormir da terceira noite. Na terceira noite, os voluntários foram acordados às 02:00 horas para a realização da última coleta. A partir deste momento os voluntários podiam sair do centro de pesquisa, entretanto, todos os voluntários retornaram a dormir e foram embora de manhã.

Figura 7: Diagrama da coleta de dados da Etapa 3.

Em relação à dieta, a equipe de pesquisa forneceu todas as refeições durante o tempo de permanência no laboratório. Não houve restrição da quantidade de alimento e sim do tipo de alimento, sendo fornecida uma dieta equilibrada, sem cafeína e álcool.

Durante a pesquisa, os voluntários não podiam sair do laboratório para que pudéssemos manter as condições do ambiente controladas e minimizar os efeitos externos.

5.5.6.1 Instrumentos de Coleta de Dados da Etapa 3

5.5.7.1.1 Coleta, Armazenamento e Análise Laboratorial das Amostras Salivares e Sanguíneas para Detecção de Citocinas Inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α)

Da mesma forma que os trabalhadores da Etapa 2, os voluntários da Etapa 3 receberam instruções de forma verbal e também impressa para não comer, não beber e não escovar os dentes nos 30 minutos que precederam a coleta de saliva, para evitar a contaminação da mesma e desprezar a saliva com presença de sangue. Além disso, estas coletas foram supervisionadas pela equipe de pesquisa.

A saliva foi depositada em dois tubos tipo Falcon de 15ml, cônicos, de polipropileno (TTP, Suíça) até atingir a marcação de 1 ml em cada momento de coleta. Os tubos foram armazenados imediatamente após a coleta no freezer (-80°C) do

Biochemistry and Molecular Biology laboratory do Department of Health and Biomedical Sciences da Adventist University of Health Sciences.

Simultaneamente com a coleta salivar, 10 ml de sangue venoso foi recolhido utilizando tubos BD Vacutainer com anticoagulante Ácido, Citrato, Dextrose (ACD). Imediatamente após, a amostra sanguínea foi centrifugada a 1.500 x g por quinze minutos na temperatura 15° C para que fosse possível o congelamento de alíquotas de plasma para futura análise.

No momento das análises, o descongelamento das amostras salivares ocorreu com centrifugação a 1.500 xg por cinco minutos na temperatura 15° C para a remoção de sobrenadantes. As amostras salivares e plasmáticas foram analisadas para detecção da concentração das citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α . A melatonina foi analisada apenas nas amostras salivares. A técnica utilizada foi a *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). Para as citocinas, foram utilizados kits de alta sensibilidade da marca IBL *International* (IBL Hamburg, Alemanha) desenvolvidos para amostras de sangue. Alguns estudos demonstraram a viabilidade da utilização destes kits para amostras salivares (Sjogren et al., 2006; Fernandes-Botran et al., 2010). A decisão da utilização de kits de alta sensibilidade foi tomada após obtermos os resultados do Estudo Piloto da Etapa 2, aos quais concluíram que a concentração destas variáveis em população saudável, sem diagnóstico de patologia, só era passível de detecção com kits de ELISA de alta sensibilidade (vide item 6.1). Para a melatonina foi utilizados kits específicos para saliva da marca IBL *International* (IBL Hamburg, Alemanha). As informações das sensibilidades dos kits estão citadas na Tabela 5.

Tabela 5: Informações principais sobre os kits para análise pela técnica por ELISA utilizados na Etapa 3.

Variável	Marca	Sensibilidade
IL-1 β salivar e sanguínea	IBL <i>International</i>	0,05 pg/mL
IL-6 salivar e sanguínea	IBL <i>International</i>	0,03 pg/mL
TNF- α salivar e sanguíneos	IBL <i>International</i>	0,13 pg/mL
Melatonina salivar	IBL <i>International</i>	0,30 pg/mL

Todas as instruções dos fabricantes dos kits em relação ao manuseio, armazenamento e procedimentos do ensaio foram seguidas. Para cada kit foi realizada a curva padrão, assim como os controles altos e baixos.

Os resultados dos ensaios de ELISA, em unidade de absorbância óptica, foram primeiramente analisados no programa MasterPlex® para a obtenção das concentrações dos diferentes biomarcadores na saliva e no plasma por meio da curva de ajuste a partir da curva padrão.

5.5.7 Análise dos Dados da Etapa 3

As citocinas inflamatórias para ambos os dados salivares e plasmáticos foram analisadas levando em consideração cada ponto de coleta para estimar os parâmetros rítmicos de cada voluntário, por meio do teste de Cosinor Individual com período do ritmo (σ) de 24 horas. Em seguida, foi realizado o teste de Cosinor Populacional para período do ritmo (σ) de 24 horas para estimar os parâmetros rítmicos do grupo a partir

dos parâmetros rítmicos estimados pelo Cosinor individual de cada voluntário (Nelson et al., 1979). O método Cosinor foi explanado no item 5.4.7.

Para todos os testes estatísticos, o poder de teste adotado foi de 80% e o nível de significância considerado foi de $\alpha \leq 0,05$.

6. RESULTADOS

Os resultados e discussão estão apresentados em separado para cada etapa realizada, seguindo a mesma sequência dos itens do Material e Métodos e, ao final, é apresentada uma discussão geral, levando em consideração as três etapas deste estudo. No ANEXO X constam as Tabelas 47 e 48 com o resumo esquemático dos principais resultados.

6.1 ESTUDO PILOTO ETAPA 1

O tempo médio para responder aos questionários da Etapa 1 foi de $53,20 \pm 12,41$ minutos.

Durante as entrevista foram detectadas algumas dificuldades de compreensão devido à falta de clareza das perguntas, sendo posteriormente alteradas para a utilização na Etapa 1. A seguir, serão listadas as principais alterações realizadas no questionário:

Ao final das perguntas que podiam ter mais de uma resposta foi inserida a frase: “Pode responder mais de uma resposta.” Ou quando apenas uma resposta podia ser escolhida foi inserida a frase: “Escolha uma opção”. Exemplo:

62. Na MAIOR PARTE DAS VEZES, qual a primeira atividade (NÃO CONSIDERAR O BANHO) que você costuma fazer após sair do trabalho na empresa? ESCOLHA UMA OPÇÃO.

- ☐ dorme assim que chega em casa
- ☐ descansa em casa (sem dormir)
- ☐ faz alguma atividade de lazer (ginástica, cinema, visita parentes, etc.)
- ☐ cuida da casa
- ☐ vai para outro emprego
- ☐ resolve algum assunto (pagamento, comprar coisas, etc.)
- ☐ faz uma refeição
- ☐ outros _____
- ☐ não sabe / não lembra

A ordem das respostas dicotômicas, com as categorias “sim e não”, foi alterada para “não e sim”, visto que após algumas respostas “sim”, aparecia outra resposta para continuar. Como exemplo, temos a pergunta número 5:

5. Você estuda atualmente?

- ☐ Não
- ☐ Sim (Em qual horário) _____ hora _____ min

As respostas da pergunta número 11 foram alteradas, para termos uma medida de frequência.

Antes:

11. Você bebe com frequência?

- ☐ Não, nunca bebi. Passe para a questão 13
- ☐ Não, bebi no passado, mas parei de beber. Passe para a questão 13
- ☐ Sim, bebo em ocasiões especiais, como festas, aniversários, churrascos, etc.
- ☐ Sim, tenho o hábito de beber com frequência

Depois:

11. Você bebe com frequência?

- ☐ Não, nunca bebi. Passe para a questão 13
- ☐ Não, bebi no passado, mas parei de beber. Passe para a questão 13
- ☐ Sim, tomo alguma bebida pelo ao menos 1 vez por mês
- ☐ Sim, tomo alguma bebida pelo ao menos 1 vez por semana
- ☐ Sim, bebo mais do que uma 1 vez por semana

Foi inserida na pergunta número 13 a palavra “regularmente”, já que o objetivo desta pergunta era saber se o trabalhador toma medicamentos controlados regularmente.

Antes:

13. Você costuma tomar algum medicamento?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 16
- ☐ Sim. Qual(is)? _____

Depois:

13. Você costuma tomar algum medicamento regularmente?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 16
- ☐ Sim. Qual(is)? _____

A pergunta 24 foi proposta inicialmente de forma simples e sem termo técnico. Entretanto, percebeu-se que quem tem o diagnóstico de apnéia do sono tem o conhecimento do nome da doença.

Antes:

24. Você tem parada respiratória quando está dormindo?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 26
- ☐ Sim
- ☐ Não sabe. Vá para a pergunta 26

Depois:

24. Você tem parada respiratória quando está dormindo (apneia)?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 26
- ☐ Sim
- ☐ Não sabe. Vá para a pergunta 26

Os termos “dia de final de semana” e “dia de semana” foram alterados para “Dia de Folga” e “Dia de Trabalho”, visto que os dias de folga podem ocorrer em dia de semana quando ocorrem os feriados.

Antes:

36. Quanto tempo você fica sentado em um dia de fim de semana, no total? _____ horas _____ minutos
37. Quanto tempo no total você fica sentado em um dia de semana? _____ horas _____ minutos

Depois:

36. Quanto tempo você fica sentado em um Dia de Folga, no total? _____ horas _____ minutos
37. Quanto tempo no total você fica sentado em um Dia de Trabalho? _____ horas _____ minutos

A pergunta 38 foi completada para melhor compreensão.

Antes:

38. Qual a sua ocupação? _____
--

Depois:

38. Qual a sua ocupação/função na empresa? _____
--

Um exemplo foi inserido ao final da pergunta de número 50.

50. Existem recursos ou dispositivos no trabalho que auxiliem no transporte dessas cargas (ex: carrinho)? ☐ Não ☐ Sim
--

As palavras “pausas no trabalho” foram substituídas por “hora da refeição no trabalho”, visto que os trabalhadores só possuem a pausa da refeição.

66. Durante a hora da refeição no trabalho, você consegue tirar um cochilo de vez em quando?

☐ Não

☐ Sim, por _____ minutos, _____ vezes por semana

6.2 ESTUDO PILOTO DA ETAPA 2

O Estudo Piloto da Etapa 2 permitiu verificar que eram necessários kits de alta sensibilidade para detecção das citocinas estudadas.

Além disso, com a utilização destes kits de alta sensibilidade, foram encontrados valores mínimos e máximos, respectivamente, para as citocinas de: IL1 β (8,22 e 411,44 pg/mL), IL-6 (0,61 e 16,96 pg/mL) e TNF- α (0,64 e 7,58 pg/mL) (Tabela 6). Isto demonstrou que os kits da marca IBL *International* de alta sensibilidade foram sensíveis às concentrações mínimas e máximas das citocinas na saliva. Entretanto, ocorreu uma perda acima de 50% dos dados para TNF- α , a qual sugere não ser este um marcador adequado no caso de pessoas saudáveis (Tabela 7).

Tabela 6: Análise descritiva dos dados analisados com kit de alta sensibilidade.

Variáveis	N	Mínimo	Máximo	Média	DP
TNF- α	25	0,64	7,58	2,00	1,93
IL1 β	41	8,22	411,44	67,92	97,16
IL6	49	0,48	16,96	4,18	3,43
Cortisol	50	0,02	0,99	0,33	0,23
Melatonina	50	1,25	50,24	13,99	12,07

Tabela 7: Porcentagem de pontos não detectáveis dos kits de alta sensibilidade.

Variáveis	N	%
TNF- α	26	52
IL1 β	9	18
IL6	3	6
Cortisol	0	0
Melatonina	5	10

Com base nesses valores, concluiu-se que poderíamos utilizar outras marcas de kits, levando em consideração sua sensibilidade. A perda de significância estatística no resultado do Cosinor Populacional pode ser explicada pelo número pequeno da amostra (apenas três voluntários) (Tabela 11). Entretanto, podemos perceber que a ritmicidade esteve presente quando observados os resultados obtidos pelo Cosinor Individual (Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10).

Tabela 8: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 1 para análise com kits de alta sensibilidade.

	MESOR	Amplitude	Acrophase (hora)	Acrophase (graus)	p
TNF- α	2,90	2,24	1,09	17,25	0,26
IL-1 β	32,47	17,07	1,43	25,75	0,00**
IL-6	2,08	1,18	1,25	21,25	0,00**
Cortisol	0,45	0,15	7,16	109,00	0,19
Melatonina	21,03	20,29	2,41	40,25	0,00**

**p $\leq$ 0,01

Tabela 9: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 2 para análise com kits de alta sensibilidade.

	MESOR	Amplitude	Acrofase (hora)	Acrofase (graus)	p
TNF- α	1,23	0,69	13,48	207,00	0,29
IL-1 β	43,74	6,59	6,57	104,25	0,91
IL-6	3,62	1,65	3,45	56,25	0,02*
Cortisol	0,27	0,16	8,22	125,5	0,00**
Melatonina	13,85	10,04	2,23	35,75	0,00**

*p $\leq$ 0,05

**p ≤ 0,01

Tabela 10: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual do Voluntário 3 para análise com kits de alta sensibilidade.

	MESOR	Amplitude	Acrofase (hora)	Acrofase (graus)	p
TNF- α	0,90	0,34	5,45	86,25	0,22
IL-1 β	145,51	172,71	5,04	76,00	0,02*
IL-6	8,14	2,56	12,05	181,25	0,27
Cortisol	0,29	0,24	8,32	128,00	0,00**
Melatonina	10,67	12,84	1,18	19,5	0,01

*p ≤ 0,05

**p ≤ 0,01

Tabela 11: Parâmetros rítmicos do Cosinor Populacional período 24 horas para análise com kits de alta sensibilidade.

	MESOR	Amplitude	Acrofase (hora)	Acrofase (graus)	p
TNF- α	1,68	0,56	1,6	24,05	0,86
IL-1 β	73,9	63,23	4,87	72,98	0,66
IL-6	4,61	0,61	7,15	107,29	0,54
Cortisol	0,33	0,18	8,14	122,12	0,13
Melatonina	15,18	14,21	2,20	33,06	0,23

Tabela 12: Parâmetros rítmicos do Cosinor Populacional período 12 horas para análise com kits de alta sensibilidade.

	MESOR	Amplitude	Acrofase (hora)	Acrofase (graus)	p
TNF- α	1,67	0,56	0,8	24,05	0,86
IL-1 β	73,91	63,23	2,43	72,98	0,66
IL-6	4,61	0,61	3,58	107,29	0,54
Cortisol	0,34	0,18	4,07	122,12	0,13
Melatonina	15,00	14,21	1,10	33,06	0,23

Em suma, o objetivo principal deste estudo piloto, que foi verificar se os kits disponíveis no mercado eram sensíveis às concentrações das citocinas na saliva, foi alcançado.

6.3 ETAPA 1

Do total de 168 trabalhadores, 125 atenderam aos critérios de inclusão e participaram da Etapa 1. Dos dados dos 125 voluntários que participaram da Etapa 1, dois foram descartados vistos a falta de coerência entre as respostas de mesmo teor, demonstrando baixa confiabilidade dos dados. Destes 123 restantes, 56 eram do turno diurno e 67 do turno noturno.

Os resultados não apresentados foram os utilizados como critério de inclusão da Etapa 2.

Os resultados do qui-quadrado estão apresentados com e sem agrupamento das variáveis, uma vez que algumas categorias foram agrupadas para melhor compreensão.

6.3.1 Características Sociodemográficas, Condições de Vida e Lazer

Os trabalhadores do turno diurno não foram diferentes significativamente dos trabalhadores do turno noturno em relação à idade, número de crianças, número de cigarros consumidos por dia e tempo de uso de medicamentos (Tabela 13).

Tabela 13: Variáveis sociodemográficas contínuas de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014, 2014.

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		U	p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
Idade (anos)	56	31.84 ± 7.88	67	34.33 ± 8.82	1574,5	0,12
Número de crianças	56	0,64 ± 0,81	67	0,96 ± 0,97	428,0	0,09
Número de crianças menores que 1 ano	5	1,00 ± 0,00	11	1,00 ± 0,00	27,5	1,00
Número de crianças de 1 a 5 anos	10	1,00 ± 0,00	14	1,21 ± 0,42	55,0	0,12
Número de crianças de 6 a 10 anos	8	1,13 ± 0,35	15	1,20 ± 0,56	59,0	0,91
Número de crianças de 11 a 15 anos	10	1,20 ± 0,42	15	1,27 ± 0,59	74,0	0,93
Número de cigarros por dia	3	12,67±8,73	6	12,67±5,75	9,0	1,00
Uso de medicamento (meses)	1	24,00	8	93,88±171,61	2,0	0,43

DP = desvio-padrão

U = teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Também não houve diferenças estatisticamente significantes entre os turnos de trabalho em relação às variáveis categóricas: estado conjugal, escolaridade, estudo atualmente, mora com crianças, fuma ou fumou no passado, consumo bebida alcoólica e frequência, uso de medicamento e prescrição médica para o uso dos mesmos (Tabela 14).

Tabela 14: Distribuição das variáveis sociodemográficas categóricas de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X ²	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%				
ESTADO CONJUGAL								
Solteiro	23	(41,1)	24	(35,8)	0,48 ⁽²⁾	0,78 ⁽²⁾		
Casado	32	(57,1)	41	(61,2)				
Separado	1	(1,8)	2	(3,0)				
ESCOLARIDADE								
Fundamental	13	(23,2)	17	(25,4)	0,13	0,94 ⁽¹⁾		
Médio	39	(69,6)	46	(68,7)				
Superior	4	(7,1)	4	(6,0)				
ESTUDA ATUALMENTE								
Sim	17	(30,4)	15	(22,4)	1,00	0,32	0,66	0,29-1,85

continua

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO					
Categoria	n	%	n	%	X ²	p	OR	IC (95%)
MORA COM CRIANÇAS								
Sim	27	(48,2)	40	(59,7)	1,62	0,20	1,59	0,78-3,26
FUMA								
Sim	3	(5,4)	6	(9,0)	0,58 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	1,73	0,41-7,29
FUMOU NO PASSADO								
Sim	10	(18,9)	9	(14,8)	0,35	0,56	0,74	0,28-2,0
INGESTÃO DE ÁLCOOL								
Sim	27	(48,2)	37	(55,2)	0,60	0,44	1,32	0,65-2,70
FREQUÊNCIA INGESTÃO DE ÁLCOOL								
Semanal	20	(74,1)	28	(73,7)	0,00	0,97	1,02	0,33-3,14
Mensal	07	(25,9)	10	(26,3)				
USO DE MEDICAMENTO								
Sim	2	(3,6)	7	(10,4)	2,12 ⁽¹⁾	0,18 ⁽¹⁾	3,15	0,62-15,82
PRESCRIÇÃO MÉDICA								
Sim	1	(50,0)	8	(100,0)	4,44 ⁽¹⁾	0,20 ⁽¹⁾	0,11	0,02-0,70

X² = qui-quadrado de *Pearson*⁽¹⁾ = teste exato de Fisher⁽²⁾ = razão de verossimilhançaOR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

6.3.2 Condições e Organização do Trabalho

Os trabalhadores do turno diurno e noturno não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao tempo gasto da casa para o trabalho. Por outro lado, as diferenças foram significantes quando questionado se o turno de trabalho interferia em outras atividades, sendo que os trabalhadores do turno noturno responderam maior valor médio ($5,67 \pm 3,02$) quando comparado ao turno diurno ($4,21 \pm 3,03$). Quando questionados sobre a satisfação com o turno de trabalho, os

trabalhadores do turno noturno responderam que se sentiam mais insatisfeitos ($5,79 \pm 2,64$) quando comparados com os trabalhadores do turno diurno ($7,64 \pm 2,32$) (Tabela 15).

Como apenas os trabalhadores do turno noturno relataram ter mais de um emprego, o tempo médio em mais de um emprego foi realizado apenas para este grupo (Tabela 15).

Tabela 15: Condições e organização do trabalho de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Variável	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		U	p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
Tempo casa-trabalho (minutos)	56	$27,18 \pm 24,96$	67	$24,54 \pm 21,12$	1855,5	0,91
Tempo em mais de um emprego (meses)	0	$0,0 \pm 0,0$	9	$19,44 \pm 20,20$		
Turno de trabalho interfere outras atividades	56	$4,21 \pm 3,03$	67	$5,67 \pm 3,02$	1370,0	0,01*
Satisfação com turno de trabalho	56	$7,64 \pm 2,32$	67	$5,79 \pm 2,64$	1096,0	0,00*

DP = desvio-padrão

U = teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

Escala visual analógica de 0 a 10 pontos

* $p \leq 0,01$

Os turnos de trabalho não diferiram significativamente entre as frequências das variáveis: esforço físico no trabalho, cargas levantadas no trabalho, peso das cargas além da própria capacidade, existência de recursos que auxiliavam o transporte das cargas no trabalho, ritmo do trabalho, tipo de transporte para ir ao trabalho, se considera grande o tempo gasto no transporte de casa para o trabalho, pausas no trabalho serem suficientes e ocorrência de acidentes no trabalho (Tabela 16).

Por outro lado, os resultados de associação entre os turnos de trabalho foram estatisticamente significantes nas variáveis: presença de segundo emprego, tipo da

primeira atividade realizada após chegar em casa, desejo de trocar de turno de trabalho caso tivesse a oportunidade, realização de cochilos durante a pausa no trabalho e presença de local para a realização destas pausas. Nenhum trabalhador do grupo diurno possui mais de um emprego em contrapartida com 14,9% do grupo noturno. Este fato proporciona 1,98 vezes mais chances dos trabalhadores do turno noturno possuírem mais de um trabalho do que os trabalhadores do turno diurno. A metade dos trabalhadores do grupo diurno (50%) respondeu que a primeira atividade após chegar em casa do trabalho é descansar sem dormir enquanto a maioria do grupo noturno (70,1%) respondeu que dorme ao chegar em casa. A segunda resposta mais escolhida no grupo diurno foi lazer (17,9%) e do grupo noturno foi serviços na rua (7,5%).

Quando perguntado ao grupo diurno sobre o desejo de trocar de turno, 25% dos trabalhadores responderam que sim em contraste com 68,7% do grupo noturno. Assim, os trabalhadores noturnos possuem 6,57 vezes mais chances de apresentar o desejo de trocar de turno do que os trabalhadores diurnos. Quando perguntado se realizavam cochilos durante a pausa no trabalho, 35,7% do grupo diurno responderam afirmativamente comparados com 59,7% do grupo noturno. Esta diferença proporciona aos trabalhadores noturnos 2,66 vezes mais chances de realizarem cochilos durante as pausas no trabalho do que os trabalhadores do turno diurno.

Também foi questionada a existência de local para a realização destas pausas, sendo que 76,8% do grupo diurno responderam afirmativamente comparado com 52,2% do grupo noturno, proporcionando a diminuição da chance em 0,67 vezes dos trabalhadores noturnos considerarem que há lugar para realização de pausa no trabalho quando comparados com o grupo diurno (Tabela 16).

Tabela 16: Variáveis categóricas de condições e organização do trabalho de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
<i>ESFORÇO FÍSICO NO TRABALHO</i>								
Sim	34	(60,7)	40	(59,7)	0,01	0,90	0,96	0,46-1,98
<i>CARGAS LEVANTADAS</i>								
Nunca	17	(30,4)	15	(22,4)	2,18	0,53		
Às vezes	18	(32,1)	27	(40,3)				
Freqüentemente	13	(23,2)	12	(17,9)				
Sempre	8	(14,3)	13	(19,4)				
<i>PESO ALÉM DA CAPACIDADE</i>								
Sim	7	(12,5)	15	(22,4)	2,03	0,15	2,01	0,76-5,37
<i>RECURSOS QUE AUXILIAM O TRANSPORTE DE CARGAS NO TRABALHO</i>								
Sim	44	(78,6)	57	(85,1)	0,88	0,35	1,55	0,61-3,93
<i>RITMO NO TRABALHO</i>								
Leve	3	(5,4)	8	(11,9)	2,08 ⁽²⁾	0,35 ⁽²⁾		
Moderado	43	(76,8)	45	(67,2)				
Intenso	10	(17,9)	14	(20,9)				
<i>TRANSPORTE PARA O TRABALHO</i>								
A pé	5	(8,9)	4	(6,0)	4,72 ⁽²⁾	0,31 ⁽²⁾		
Bicicleta	3	(5,4)	4	(6,0)				
Ônibus	19	(33,9)	14	(20,9)				
Moto	8	(14,3)	18	(26,9)				
Carro	21	(37,5)	27	(40,3)				
<i>TEMPO CASA- TRABALHO GRANDE</i>								
Sim	34	(60,7)	40	(59,7)	0,01	0,90	0,96	0,46-1,98
<i>OUTRO EMPREGO</i>								
Sim	0	(0,0)	10	(14,9)	9,09 ⁽¹⁾	0,00 ⁽¹⁾ *	1,98	1,65-2,38
<i>PRIMEIRA ATIVIDADE APÓS CHEGAR EM CASA</i>								
Dorme	3	(5,4)	47	(70,1)	85,83 ⁽²⁾	0,00 ⁽²⁾ *		
Outro emprego	0	(0,0)	4	(6,0)				
Descansa sem dormir	28	(50,0)	2	(3,0)				
Cuida da casa	5	(8,9)	2	(3,0)				
Lazer	10	(17,9)	4	(6,0)				
Refeição	5	(8,9)	3	(4,5)				
Serviços na rua	3	(5,4)	5	(7,5)				
Estudar	2	(3,6)	0	(0,0)				

Continua

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO					
Categoria	n	%	n	%	X²	p	OR	IC (95%)
TROCARIA DE TURNO								
Sim	14	(25,0)	46	(68,7)	23,27	0,00 *	6,57	2,97-14,55
PAUSAS SÃO SUFICIENTES								
Sim	13	(56,5)	12	(46,2)	0,52	0,47	0,66	0,21-2,03
CHOCHILO DURANTE PAUSA								
Sim	20	(35,7)	40	(59,7)	7,02	0,01 *	2,66	1,28-5,55
LUGAR PARA PAUSA								
Sim	43	(76,8)	35	(52,2)	7,92	0,00 *	0,33	0,15-0,72
ACIDENTE DO TRABALHO								
Sim	7	(12,5)	4	(6,0)	1,59 ⁽¹⁾	0,22 ⁽¹⁾	0,44	0,12-1,60

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,01

Pode ser verificado que não houve um único motivo para a escolha do turno noturno de trabalho, sendo que 20,9% escolheram o turno noturno para aumentar os rendimentos, seguidos de 17,9% dos trabalhadores que disseram não haver escolha e sim imposição da empresa (Tabela 17).

Tabela 17: Frequência absoluta e relativa dos motivos para a escolha do turno, entre trabalhadores do turno fixo noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Motivo para escolha do turno de trabalho noturno	n	%
Vários	19	28,4
Para Aumentar os Rendimentos	14	20,9
Imposição da empresa	12	17,9
Para conciliar com o cuidado da casa e/ou filhos	9	13,4
Para conciliar com estudo	7	10,4

Continua

Motivo para escolha do turno de trabalho noturno	n	%
Porque gosta	5	7,5
Para conciliar com outro emprego	1	1,5
Total	67	100,0

6.3.3 Nível de Atividade Física

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os níveis de atividade física dos trabalhadores do turno diurno com do turno noturno baseado nas categorias do IPAC e nem quando agrupado apenas em “ativo e não ativo” (Tabela 18).

Tabela 18: Nível de atividade física de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X ²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA								
Muito Ativo	5	(8,9)	14	(20,9)	7,43 ⁽²⁾	0,11 ⁽²⁾		
Ativo	34	(60,7)	42	(62,7)				
Irregularmente Ativo A	4	(7,1)	4	(6,0)				
Irregularmente Ativo B	4	(7,1)	4	(6,0)				
Sedentário	9	(16,1)	3	(4,5)				
NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA (agrupado)								
Ativo	13	(23,2)	11	(16,4)	0,89	0,34	0,65	0,26-1,59
Não ativo	43	(76,8)	56	(83,6)				

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

6.3.4 Morbidades Referidas

A presença de morbididades com e sem diagnóstico médico foram agrupadas de acordo com nove sistemas corporais afetados e também agrupados no total para verificar diferenças entre os grupos estudados. Não foram observadas diferenças da prevalência destas doenças entre os turnos de trabalho. A morbidade com maior frequência de relato em ambos os grupos foi a musculoesquelética (Tabela 19 e Figura 8).

Tabela 19: Prevalência das morbididades referidas agrupadas de acordo com o sistema corporal afetado de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
<i>DOENÇAS OSTEOMUSCULARES</i>								
Sim	19	(33,9)	18	(26,9)	0,72	0,39	0,71	0,33-1,55
<i>DIAGNÓSTICO MÉDICO</i>								
<i>DOENÇAS OSTEOMUSCULARES</i>								
Com diagnóstico médico	5	(26,3)	4	(22,2)	0,08 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	0,80	0,17-3,61
<i>DOENÇAS CARDIOVASCULARES</i>								
Sim	5	(8,9)	7	(10,4)	0,08	0,77	1,19	0,35-3,97
<i>DIAGNÓSTICO MÉDICO</i>								
<i>DOENÇAS CARDIOVASCULARES</i>								
Com diagnóstico médico	2	(33,3)	6	(100,0)	6,0	0,06 ⁽¹⁾	0,25	0,07-0,83
<i>DOENÇAS RESPIRATÓRIAS</i>								
Sim	7	(12,5)	9	(13,4)	0,02	0,87	1,08	0,38-3,13
<i>DIAGNÓSTICO DOENÇAS RESPIRATÓRIAS</i>								
Com diagnóstico médico	3	(50,0)	6	(66,7)	0,41	0,62	2,0	0,24-16,61
<i>DOENÇAS MENTAIS E EMOCIONAIS</i>								
Sim	6	(10,7)	8	(11,9)	0,04	0,83	1,13	0,36-3,47

continua

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
<i>DIAGNÓSTICO</i>								
<i>DOENÇAS MENTAIS E EMOCIONAIS</i>								
Com diagnóstico médico	0	(0,0)	2	(25,0)	1,75	0,47	2,0	1,13-3,52
<i>DOENÇAS SENTIDOS</i>								
Sim	8	(14,3)	9	(13,4)	0,01	0,89	0,93	0,33-2,59
<i>DIGANÓSTICO</i>								
<i>DÇOESNÇAS SENTIDOS</i>								
Com diagnóstico médico	6	(75,0)	4	(44,4)	1,63	0,33	0,26	0,03-2,11
<i>DOENÇAS</i>								
<i>GASTROINTESTINAIS</i>								
Sim	7	(12,5)	9	(13,4)	0,02	0,87	1,08	0,73-3,13
<i>DIAGNÓSTICO DOENÇAS</i>								
<i>GASTROINTESTINAIS</i>								
Com diagnóstico médico	4	(57,1)	5	(55,6)	0,00	1,0	0,93	1,12-6,87
<i>DOENÇAS URINÁRIAS</i>								
Sim	4	(7,1)	1	(1,5)	2,49	0,17	0,19	0,02-1,81
<i>DIAGNÓSTICO DOENÇAS</i>								
<i>URINÁRIA</i>								
Com diagnóstico médico	1	(100,0)	3	(75,0)	0,31	1,0	0,75	0,42-1,32
<i>ALERGIAS</i>								
Sim	2	(3,6)	2	(3,0)	0,03	1,00	0,83	0,11-6,09
<i>DIAGNÓSTICO ALERGIAS</i>								
Com diagnóstico médico	2	(100,0)	0	(0,0)	4,0	0,33		
<i>DOENÇAS ENDÓCRINA</i>								
Sim	5	(8,9)	3	(4,5)	0,99	0,46	0,47	0,10-2,09
<i>DIAGNÓSTICO DOENÇAS</i>								
<i>ENDÓCRINAS</i>								
Com diagnóstico médico	2	(40,0)	2	(66,7)	0,53	1,00	3,0	0,15-59,89
<i>MORBIDADES TOTAL</i>								
Sim	34	(60,7)	40	(59,7)	0,01	0,90	0,95	0,46-1,98
<i>DIAGNÓSTICO TOTAL</i>								
Com diagnóstico médico	19	(55,9)	20	(52,6)	0,07	0,78	0,87	0,34-2,22

X² = qui-quadrado de *Pearson*⁽¹⁾ = teste exato de Fisher⁽²⁾ = razão de verossimilhançaOR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

Figura 8: Prevalência das morbidades referidas agrupadas de acordo com o sistema corporal afetado de trabalhadores de turnos fixos, turno diurno (n = 56) e turno noturno (N = 67) de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

6.3.5 Sintomas Osteomusculares

A prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo referidos por trabalhadores foi estatisticamente diferente entre os grupos apenas para a parte superior das costas (torácica), sendo maior no grupo noturno (19,4%) quando comparado com o grupo diurno (7,1%). Trabalhar no turno noturno possui 3,13 vezes mais chances de apresentar queixa de sintomas osteomusculares na coluna torácica quando comparado com trabalhar no turno diurno (Tabela 20).

Tabela 20: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo referidos por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X^2	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%				
Pescoço	6	(10,7)	12	(17,9)	1,26	0,26	1,81	0,63-5,20
Parte superior das costas (torácica)	4	(7,1)	13	(19,4)	3,85	0,05 *	3,13	0,95-10,22
Parte inferior das costas (lombar)	6	(10,7)	8	(11,9)	0,04	0,83	1,13	0,36-3,47
Ombros	7	(12,5)	12	(17,9)	0,68	0,41	1,52	0,56-4,19
Cotovelos	1	(1,8)	3	(4,5)	0,70 ⁽¹⁾	0,62 ⁽¹⁾	2,58	0,26-25,50
Punhos/Mãos	5	(8,9)	11	(16,4)	1,51	0,21	2,00	0,65-6,16
Quadril/Coxas	3	(5,4)	4	(6,0)	0,02 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	1,12	0,24-5,23
Joelhos	6	(10,7)	14	(20,9)	2,32	0,12	2,20	0,78-6,17
Tornozelos/Pés	7	(12,5)	14	(20,9)	1,52	0,21	1,84	0,68-4,96
Região do Tronco	13	(23,2)	20	(29,9)	0,68	0,40	1,40	0,62-3,16
Membros superiores	11	(19,6)	19	(28,4)	1,25	0,26	1,61	0,69-3,77
Membros inferiores	14	(25,0)	22	(32,8)	0,90	0,34	1,46	0,66-3,23
Qualquer região corporal	27	(48,2)	40	(59,7)	1,62	0,20	1,59	0,77-3,25

X^2 = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,05

Membros superiores = ombro, cotovelo e punho e mão

Membros inferiores = quadril/coxas, joelhos e tornozelos/Pés

Região do Tronco = parte superior das costas (torácica) e parte inferior das costas (lombar)

Posteriormente, foi verificado se a presença destes sintomas osteomusculares estava relacionada com o trabalho. As distribuições estatisticamente diferentes foram: na parte superior das costas (torácica), sendo maior no grupo noturno (16,4%) quando comparado com o grupo diurno (3,6%), proporcionando aos trabalhadores do turno noturno 5,30 vezes mais chances de relacionar os sintomas osteomusculares na coluna torácica com o trabalho quando comparado com os trabalhadores do turno diurno; punhos e mãos com prevalência maior de queixas nos grupo noturno (16,4%) comparado com o grupo diurno (3,6%). Assim, o grupo noturno apresenta 4,30 vezes mais chances de relacionar a queixa de sintomas osteomusculares nos punhos e mãos com o trabalho, quando comparados com o grupo diurno. Além destas regiões corporais, os tornozelos e pés apresentaram diferenças significantes com a maior prevalência no grupo noturno (14,9%) quando comparado com o grupo diurno (3,6%). Este resultado proporciona 4,73 vezes mais chances dos trabalhadores do turno noturno relacionarem a queixa de sintomas nos tornozelos e pés com o trabalho do que os trabalhadores do turno diurno (Tabela 21).

Ao realizar o agrupamento de todas as regiões corporais pôde-se verificar a maior prevalência destes sintomas relacionados ao trabalho no grupo noturno (40,3%) em contrapartida com o grupo diurno (21,40%). Este resultado demonstra que os trabalhadores do turno noturno possuem 2,47 mais chances de relacionarem as queixas osteomusculares com o trabalho do que os trabalhadores do turno diurno (Tabela 21).

Tabela 21: Prevalência da percepção dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo com o relacionamento com o trabalho referido por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X^2	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%				
Pescoço	3	(5,4)	8	(11,9)	1,62	0,20	2,39	0,60-9,50
Parte superior das costas (torácica)	2	(3,6)	11	(16,4)	5,32	0,02 *	5,30	1,12-25,04
Parte inferior das costas (lombar)	3	(5,4)	7	(10,4)	1,05 ⁽¹⁾	0,34 ⁽¹⁾	2,06	0,50-8,37
Ombros	3	(5,4)	8	(11,9)	1,62	0,20	2,31	0,60-9,50
Cotovelos	1	(1,8)	3	(4,5)	0,70 ⁽¹⁾	0,62 ⁽¹⁾	2,57	0,26-25,50
Punhos/Mãos	2	(3,6)	11	(16,4)	5,32	0,02 *	5,30	1,12-25,04
Quadril/Coxas	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Joelhos	3	(5,4)	8	(11,9)	1,62	0,20	2,39	0,60-9,50
Tornozelos/Pés	2	(3,6)	10	(14,9)	4,46	0,03 *	4,73	1,00-22,6
Qualquer região corporal	12	(21,4)	27	(40,3)	5,01	0,02 *	2,47	1,10-5,52

X^2 = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,05

Estes mesmos relatos demonstrados na Tabela 20 foram questionados se interferiram nas atividades normais (por exemplo: trabalho, atividades domésticas e de lazer). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre as distribuições dos grupos (Tabela 22).

Tabela 22: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento/ dormência) em diferentes regiões do corpo que atrapalharam a realização das atividades normais (por exemplo: trabalho, atividades domésticas e de lazer) referidos por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

	TURN DIURNO		TURN NOTURNO		X ²	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%

Pescoço	1	(1,8)	4	(6,0)	1,37 ⁽¹⁾	0,37 ⁽¹⁾	3,49	0,38-32,18
Parte superior das costas (torácica)	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Parte inferior das costas (lombar)	2	(3,6)	0	(0,0)	2,43 ⁽¹⁾	0,20 ⁽¹⁾	0,44	0,36-0,54
Ombros	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Cotovelos	0	(0,0)	0	(0,0)				
Punhos/Mãos	3	(5,4)	1	(1,5)	1,44 ⁽¹⁾	0,32 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Quadril/Coxas	0	(0,0)	0	(0,0)				
Joelhos	4	(7,1)	3	(4,5)	0,40 ⁽¹⁾	0,70 ⁽¹⁾	0,60	0,13-2,84
Tornozelos/Pés	3	(5,4)	5	(7,5)	0,22 ⁽¹⁾	0,72 ⁽¹⁾	1,42	0,32-6,24
Qualquer região corporal	10	(17,9)	14	(20,9)	0,17	0,67	1,21	0,49-2,99

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

A frequência de consulta com profissional da área da saúde (médico, fisioterapeuta, etc.), devido aos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses não houve diferença estatisticamente significativa em nenhuma região corporal em separado e nem agrupadas (Tabela 23).

Tabela 23: Prevalência da consulta com algum profissional da área da saúde (médico, fisioterapeuta, etc.), devido aos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses (como dor, formigamento/ dormência) em diferentes regiões do corpo, referidos por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X^2	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%

Pescoço	1	(1,8)	5	(7,5)	2,11 ⁽¹⁾	0,21 ⁽¹⁾	4,43	0,50-39,14
Parte superior das costas (torácica)	0	(0,0)	3	(4,5)	2,57 ⁽¹⁾	0,25 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Parte inferior das costas (lombar)	3	(5,4)	4	(6,0)	0,02 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	1,12	0,24-5,23
Ombros	3	(5,4)	3	(4,5)	0,05 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	0,82	0,16-4,27
Cotovelos	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Punhos/Mãos	2	(3,6)	3	(4,5)	0,06 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	1,26	0,20-7,85
Quadril/Coxas	1	(1,8)	2	(3,0)	0,18 ⁽¹⁾	1,00 ⁽¹⁾	1,69	0,14-19,16
Joelhos	3	(5,4)	9	(13,4)	2,26	0,13	2,74	0,70-10,66
Tornozelos/Pés	3	(5,4)	5	(7,5)	0,22 ⁽¹⁾	0,72 ⁽¹⁾	1,42	0,32-6,24
Qualquer região corporal	1	(19,6)	17	(25,4)	0,57	0,45	1,39	0,58-3,28

X^2 = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

O grupo noturno (20,9%) relatou maior prevalência de sintomas na região do tronco (parte superior e inferior das costas) nos últimos 7 dias quando comparadas com o grupo diurno (7,1%). Este resultado demonstra que o grupo noturno possui 3,43 vezes mais chances de relatar queixas na região do tronco nos últimos 7 dias comparados com o grupo diurno. As outras regiões corporais apresentaram proporções semelhantes destes relatos (Tabela 24).

Tabela 24: Prevalência dos sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo referidos por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X ²	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%				
Pescoço	2	(3,6)	8	(11,9)	2,86 ⁽¹⁾	0,10 ⁽¹⁾	3,66	0,74-18,00
Parte superior das costas (torácica)	0	(0,0)	5	(7,5)	4,35 ⁽¹⁾	0,21 ⁽¹⁾	4,43	0,50-39,14
Parte inferior das costas (lombar)	2	(3,6)	7	(10,4)	2,12 ⁽¹⁾	0,18 ⁽¹⁾	3,15	0,62-15,82
Ombros	0	(0,0)	4	(6,0)	3,45 ⁽¹⁾	0,12 ⁽¹⁾	0,52	0,44-0,62
Cotovelos	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Punhos/Mãos	2	(3,6)	5	(7,5)	0,86 ⁽¹⁾	0,45 ⁽¹⁾	2,17	0,40-11,68
Quadril/Coxas	0	(0,0)	3	(4,5)	2,57 ⁽¹⁾	0,25 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Joelhos	2	(3,6)	6	(9,0)	1,45 ⁽¹⁾	0,28 ⁽¹⁾	2,65	0,51-13,71
Tornozelos/Pés	2	(3,6)	6	(9,0)	1,45 ⁽¹⁾	0,28 ⁽¹⁾	2,65	0,15-13,71
Região do Tronco	4	(7,1)	14	(20,9)	4,61	0,03 *	3,43	1,06-11,12
Membros superiores	2	(3,6)	7	(10,4)	2,12 ⁽¹⁾	0,18 ⁽¹⁾	3,15	0,62-15,82
Membros inferiores	4	(7,1)	9	(13,4)	1,27	0,25	2,01	0,58-6,94
Qualquer região corporal	9	(16,1)	17	(25,4)	1,58	0,20	1,77	0,72-4,37

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,05

Membros superiores = ombro, cotovelo e punho e mão

Membros inferiores = quadril/coxas, joelhos e tornozelos/Pés

Região do Tronco = parte superior das costas (torácica) e parte inferior das costas (lombar)

Os relatos de sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias precedentes à pesquisa mostrado na Tabela 24 foram questionados sobre o relacionamento com o trabalho. Apenas os resultados dos relatos das regiões corporais agrupadas apresentaram diferença estatisticamente significativa e maior nos trabalhadores do turno noturno (20,9%) quando comparado com os trabalhadores do turno diurno (7,1%), demonstrando 3,43 vezes mais chances do turno noturno relacionar as queixas de

sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias com o trabalho comparado com o turno diurno (Tabela 25).

Tabela 25: Prevalência da percepção dos sintomas osteomusculares nos últimos 7 dias (como dor, formigamento e dormência) em diferentes regiões do corpo com o relacionamento com o trabalho referidos por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X ²	p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%				
Pescoço	1	(1,8)	6	(9,0)	2,92 ⁽¹⁾	0,12 ⁽¹⁾	5,41	0,63-46,35
Ombros	0	(0,0)	5	(7,5)	4,35 ⁽¹⁾	0,06 ⁽¹⁾	0,52	0,44-0,62
Parte superior das costas (torácica)	1	(1,8)	5	(7,5)	2,11	0,06	2,65	0,51-13,71
Cotovelos	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Parte inferior das costas (lombar)	2	(3,6)	6	(9,0)	1,45 ⁽¹⁾	0,28 ⁽¹⁾	2,65	0,51-13,71
Punhos/Mãos	1	(1,8)	5	(7,5)	2,11 ⁽¹⁾	0,21 ⁽¹⁾	4,43	0,50-39,14
Quadril/Coxas	0	(0,0)	2	(3,0)	1,69 ⁽¹⁾	0,50 ⁽¹⁾	0,53	0,45-0,63
Joelhos	0	(0,0)	4	(6,0)	3,45 ⁽¹⁾	0,12 ⁽¹⁾	0,52	0,44-0,62
Tornozelos/Pés	1	(1,8)	6	(9,0)	2,92 ⁽¹⁾	0,12 ⁽¹⁾	5,41	0,63-46,35
Qualquer região corporal	4	(7,1)	14	(20,9)	4,61	0,03 *	3,43	1,06-11,122

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,05

6.3.6 Fadiga

A máxima pontuação possível foi de 150 pontos (maior fadiga) e a mínima, de 30 pontos (menor fadiga) para os escores atribuídos pelos trabalhadores em relação à sua fadiga no momento do estudo. Esta diferença foi significativa entre os grupos sendo maior no grupo noturno ($57,22 \pm 17,75$) comparado com o grupo diurno ($49,95 \pm 16,41$) (Tabela 26).

Tabela 26: Escore de fadiga relatado pelos trabalhadores de turnos fixos, diurno e noturno, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

VARIÁVEL	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		U	p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP		
Escore de fadiga ^a	56	49,95 ± 16,41	67	57,22 ± 17,75	1433,0	0,02 *

DP = desvio-padrão

U = teste de Wilcoxon-Mann-Whitney

^a Escore varia de 30 a 150 pontos

*p≤0,05

6.3.7 Características do Sono

A qualidade do sono dos trabalhadores noturnos teve resultado inferior em relação ao dos trabalhadores diurnos. As variáveis binárias que apresentaram resultados estatisticamente significantes foram dificuldade em pegar no sono (grupo diurno 19,6% e grupo noturno 40,3%), acordar antes da hora e não conseguir voltar a dormir rapidamente (grupo diurno 42,9% e grupo noturno 65,7%), “pescou” ou pestanejou

durante o trabalho (grupo diurno 12,5% e grupo noturno 37,3%) e presença de ambiente adequado para realização do sono (grupo diurno 98,2% e grupo noturno 83,6%) (Tabela 27). Estes valores tornam o turno noturno um fator de risco para a qualidade do sono quando comparado com o turno diurno com 2,76 vezes mais chances de ter dificuldade em pegar no sono, 2,55 vezes mais chances em acordar antes da hora e não conseguir voltar a dormir rapidamente, 4,17 vezes mais chances de “pescar” durante o trabalho e 0,91 vezes menos chances de considerar o ambiente de casa adequado para o sono (Tabela 27)

A variável com diferentes categorias de resposta que apresentou resultado significativo foi fatores que atrapalham o sono, sendo que a temperatura foi o fator mais citado em ambos os turnos.

Tabela 27: Características categóricas do sono de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
<i>DIFICULDADE EM PEGAR NO SONO</i>								
Sim	11	(19,6)	27	(40,3)	6,09	0,01 **	2,76	1,21-6,27
<i>ACORDA ANTES DA HORA E NÃO CONSEGUE VOLTAR A DORMIR RAPIDAMENTE</i>								
Sim	24	(42,9)	44	(65,7)	6,42	0,01 **	2,55	1,22-5,29
<i>CANSADO AO ACORDAR</i>								
Sim	31	(55,4)	44	(65,7)	1,36	0,24	1,54	0,74-3,20
<i>CANSADO DURANTE A VIGÍLIA</i>								
Sim	39	(69,6)	46	(68,7)	0,01	0,90	1,04	0,48-2,25
<i>“PESCOU” DURANTE TRABALHO</i>								
Sim	7	(12,5)	25	(37,3)	9,75	0,00 **	4,17	1,64-10,60
<i>RONCA</i>								
Sim	18	(32,1)	21	(31,3)	0,00	0,92	0,96	

continua

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
Categoria	n	%	n	%				
<i>INTENSIDADE DO RONCO</i>								
Muito alto	1	(5,9)	0	(0,0)	4,36 ⁽²⁾	0,22 ⁽²⁾		
Mais alto que falar	0	(0,0)	1	(4,5)				
Tão alto quanto falar	6	(35,3)	4	(18,2)				
Tão alto quanto respirar	10	(58,8)	18	(77,3)				
<i>FREQUÊNCIA DO RONCO</i>								
Diariamente	9	(64,3)	8	(47,1)	0,92	0,34	0,49	0,12-2,10
Alguns dias da semana	5	(35,7)	9	(52,9)				
<i>RONCO INCOMODA OUTRAS PESSOAS</i>								
Sim	10	(52,6)	13	(56,5)	0,06	0,80	1,1	0,34-3,96
<i>APNÉIA DO SONO</i>								
Sim	1	(1,8)	3	(4,5)	1,98 ⁽¹⁾	0,37 ⁽¹⁾	2,57	0,26-25,50
<i>SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA</i>								
Sim	13	(23,2)	17	(25,4)	0,07	0,78	1,12	0,49-2,57
<i>PARASSONIA</i>								
Sim	18	(32,1)	26	(38,8)	0,58	0,44	1,33	0,63-2,82
<i>AMBIENTE ADEQUADO PARA SONO</i>								
Sim	55	(98,2)	56	(83,6)	7,42 ⁽¹⁾	0,00 ⁽¹⁾ **	0,09	0,01-0,74
<i>FATORES QUE ATRAPALHAM O SONO</i>								
Nada	5	(8,9)	2	(3,0)	31,68 ⁽²⁾	0,00 ⁽²⁾ **		
Barulho	11	(19,6)	8	(11,9)				
Temperatura	20	(35,7)	12	(17,9)				
Iluminação	3	(5,4)	1	(1,5)				
Vários	13	(23,2)	43	(64,2)				
Outros ⁽³⁾	4	(7,1)	1	(1,5)				

X² = qui-quadrado de *Pearson*

⁽¹⁾ = teste exato de Fisher

⁽²⁾ = razão de verossimilhança

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

*p ≤ 0,01

Para complementar nossa compreensão sobre o sono em trabalhadores em turnos, foi pedido a eles que citassem quais as estratégias eram utilizadas para pegar no sono (Tabela 28).

Tabela 28: Estratégias para pegar no sono citadas por trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

<u>Estratégias para pegar no sono</u>
- Assistir TV ou rádio
- Deitar no escuro
- Ler
- Deitar de forma confortável
- Mexer no computador
- Tomar suco de maracujá
- Tomar bebida alcoólica
- Tomar banho quente

6.3.8 Dados Antropométricos

Os trabalhadores diurnos e noturnos não diferiram quanto aos dados antropométricos. Além disso, em ambos os grupos a maior prevalência foi de pessoas eutróficas e sem risco cardiovascular.

Tabela 29: Dados antropométricos de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

<i>VARIÁVEL</i>	TURNO DIURNO		TURNO NOTURNO		X²	p	OR	IC (95%)
<i>Categoria</i>	n	%	n	%				
<i>IMC</i>								
Eutrófico	23	(41,1)	31	(46,3)	0,39	0,49		
Baixo Peso	1	(1,8)	4	(6,0)				
Sobrepeso	21	(37,5)	19	(28,4)				
Obesidade	11	(19,6)	13	(19,4)				
<i>Risco</i>								
<i>Cardiovascular</i>								
Com risco	6	(10,7)	8	(11,9)	0,04	0,83	1,13	0,36-3,47
Sem risco	50	(89,3)	59	(88,1)				

X² = qui-quadrado de *Pearson*

OR = razão de chances ou *odds ratio*

IC = intervalo de confiança de 95%

6.4 ETAPA 2

6.4.1 Sono Principal e Cochilos

6.4.1.1 Início e Término do Sono Principal

Em Dia de Trabalho as medianas para os horários do início do sono dos trabalhadores dos grupos de trabalho Diurno, Noturno e Noturno em Férias foram, respectivamente, 21:30 horas, 09:00 horas e 22:30 horas (Tabela 30). No Dia de Folga, o horário de início do sono no Grupo Diurno ocorreu no meio da madrugada (03:05 horas), assim como no Grupo Noturno (02:01 horas). O Grupo Noturno-Férias apresentou horário de início do sono mais cedo (22:30 horas e 22:33 horas), mantendo o horário similar entre as situações de trabalho (Tabela 30).

As medianas para os horários de término do sono dos trabalhadores do turno Noturno em Férias ocorreram em horários mais próximos do turno Diurno do que do turno Noturno em Dia de Trabalho (05:26 horas para o turno Diurno e 06:27 horas para o turno Noturno em Férias). Já em Dia de Folga, os horários de acordar foram semelhantes nos três turnos (07:56 horas, 07:56 horas e 07:47 horas) (Tabela 30).

Tabela 30 - Horários de início e término do sono principal estimados por actigrafia e diários do sono segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos, de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Situação de Trabalho	Grupos	Mediana (Q1-Q3)
Início do sono principal (hora:minuto)	Dia de Trabalho	Diurno	21:30 (23:06-00:52)
		Noturno	09:00 (07:01-12:25)
		Noturno-Férias	22:30 (16:22-23:11)
Início do sono principal (hora:minuto)	Dia de Folga	Diurno	03:05 (22:45-01:55)
		Noturno	02:01 (19:14-00:30)
		Noturno-Férias	22:33 (12:19-23:23)
Término do sono principal (hora:minuto)	Dia de Trabalho	Diurno	05:26 (05:09-05:49)
		Noturno	12:53 (11:45-15:53)
		Noturno-Férias	06:27 (05:59-08:33)
Término do sono principal (hora:minuto)	Dia de Folga	Diurno	07:56 (07:17-09:46)
		Noturno	08:43 (06:44-09:18)
		Noturno-Férias	07:47 (06:08-09:56)

Nota:

Q1 = primeiro quartil

Q3 = terceiro quartil

6.4.1.2 Parâmetros Estimados do Sono Principal e Cochilos

Os três parâmetros do sono principal (duração, despertares durante o sono e duração sem despertares) avaliados entre os grupos foram significantemente diferentes quando os trabalhadores do turno Noturno estavam em período de trabalho em comparação com o período de Férias (duração: $F = 78,95$, $p \leq 0,01$; despertares durante o sono: $F = 4,72$, $p \leq 0,05$, sem despertares: $F = 84,59$, $p \leq 0,01$), sendo maiores durante o período das férias (Tabela 31).

Quando a análise foi realizada com os grupos agrupados, os parâmetros do sono principal (duração: $F = 49,69$, $p \leq 0,01$; despertares durante o sono: $F = 22,75$, $p \leq 0,01$; duração sem despertares: $F = 32,20$, $p \leq 0,01$) e dos cochilos (duração: $F = 5,63$, $p \leq$

0,05; duração sem despertares: $F = 4,31$, $p \leq 0,05$), com exceção dos despertares durante os cochilos, foram significativamente diferentes entre o Dia de Trabalho e Dia de Folga, com duração maior nos dias de folga para todas as variáveis (Tabela 31).

A ANOVA *Nested*, segundo a situação de trabalho, corroborou com o resultado anterior, revelando diferenças estatisticamente significantes nos três parâmetros estudados do sono principal entre o Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias (duração: $F = 11,29$, $p \leq 0,01$; despertares durante o sono: $F = 4,28$, $p \leq 0,05$; duração sem despertares: $F = 32,20$, $p \leq 0,01$) (Tabela 31). O teste de contraste de Dunnet demonstrou que as diferenças dos três parâmetros do sono principal estavam entre as situações de trabalho, sendo as durações maiores no Dia de Folga no Grupo Noturno, quando comparado com o Dia de Trabalho. Também pode ser observado que o Grupo Noturno-Férias durante o dia o dia equivalente ao Dia de Trabalho apresentou maiores valores nos parâmetros duração do sono principal e duração sem despertares quando comparado com o Grupo Noturno.

Estes resultados demonstraram que as durações dos parâmetros do sono principal entre as situações de trabalho variaram apenas para os trabalhadores do turno Noturno. Além disso, estar em Dia de Trabalho levou à diminuição da duração do sono no turno Noturno em contraste com o mesmo grupo em período de férias.

Tabela 31 - Parâmetros do sono estimados por actigrafia e diários do sono segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Parâmetro de sono	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Duração do sono principal (min)	Diurno	361,9 (97,5)	342,6 (76,1)	442,93 (133,7)
	Noturno	313,9 (149,1)	233,93 (107,6)	435,34 (118,3) ^b
	Noturno-Férias	490,0 (81,1) ^a	486,68 (71,6) ^b	504,60 (124,3)
	Média dos três grupos	..	349,4 (128,1)	444,7 (122,9) ^c
Duração do cochilo (min)	Diurno	72,2 (44,6)	67,90 (44,5)	115,00
	Noturno	113,4 (96,1)	90,60 (56,7)	165,27 (142,5)
	Noturno-Férias	72,0 (56,3)	72,00 (56,2)	-
	Média dos três grupos	..	82,1 (53,8)	161,1 (136,7) ^d
Despertares durante o sono principal (min)	Diurno	68,0 (49,1)	61,17 (40,6)	96,73 (69,8)
	Noturno	45,5 (43,0)	31,88 (36,9)	66,10 (43,6) ^f
	Noturno-Férias	72,4 (48,4) ^e	70,95 (48,9)	78,80 (50,6)
	Média dos três grupos	..	52,9 (43,6)	76,8 (54,2) ^g
Despertares durante cochilo (min)	Diurno	4,6 (5,5)	3,60 (4,5)	15,00
	Noturno	15,0 (45,5)	6,16 (10,7)	34,36 (78,5)
	Noturno-Férias	8,7 (14,9)	8,71 (14,9)	-
	Média dos três grupos	..	6,0 (10,3)	2,8 (75,1)
Duração do sono principal sem despertares (min)	Diurno	289,1 (83,0)	276,38 (72,1)	342,60 (105,0)
	Noturno	261,2 (133,4)	192,93 (91,7)	364,72 (120,0) ⁱ
	Noturno-Férias	412,3 (74,6) ^h	410,36 (74,2) ⁱ	421,00 (84,2)
	Média dos três grupos	..	270,8 (108,2)	363,7 (112,7) ^j
Duração do cochilo sem despertares(min)	Diurno	65,27 (42,7)	61,80 (43,3)	100,00
	Noturno	97,00 (64,7)	83,28 (55,4)	128,18 (75,1)
	Noturno-Férias	62,28 (43,0)	62,28 (43,0)	-

Média dos três grupos	..	74,66 (50,9)	125,83 (72,1) ^k
------------------------------	----	--------------	----------------------------

Nota:

^a Turno Noturno x Noturno-Férias: $F = 78,95$, $p \leq 0,01$

^b Interação Turno e Situação de Trabalho: $F = 11,29$, $p \leq 0,01$

^c Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 49,69$, $p \leq 0,01$

^d Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 5,63$, $p \leq 0,05$

^e Turno Noturno x Noturno-Férias: $F = 4,72$, $p \leq 0,05$

^f Interação Férias e Situação de Trabalho: $F = 4,28$, $p \leq 0,05$

^g Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 22,75$, $p \leq 0,01$

^h Turno Noturno x Noturno-Férias: $F = 84,59$, $p \leq 0,01$

ⁱ Interação Férias e Situação de Trabalho: $F = 8,01$, $p \leq 0,01$

^j Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 32,20$, $p \leq 0,01$

^k Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 4,31$, $p \leq 0,05$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

6.4.2 Sonolência

A sonolência variou de acordo com os horários do dia segundo os grupos em conjunto ($F = 2,69$, $p \leq 0,05$). Por outro lado, foi verificada ritmicidade circadiana no Grupo Diurno quando os Dia de Trabalho e de folga foram agrupados, com acrofase às 23:11 horas. Também foi observada ritmicidade circadiana nos dados de sonolência do Grupo Noturno em Dia de Folga com acrofase à 01:11 horas (Tabela 32).

Tabela 32 - Parâmetros do ritmo circadiano da sonolência, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno $n = 14$, Grupo Noturno $n = 14$, Grupo Noturno-Férias $n = 9$).

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
Sonolência						
	Diurno	Dia de Trabalho	3,34	1,34	22:18	0,07
	Diurno	Dia de Folga	3,03	1,21	00:24	0,22
	Diurno	Trabalho e Folga	3,20 (1,48)	1,23 (0,26-2,21)	23:11 (2:08-19:58)	0,01*

continua

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
Sonolência						
	Noturno	Trabalho	4,43	042	08:27	0,27
	Noturno	Folga	3,68 (1,39)	1,38 (0,64-2,11)	01:11 (21:12-3:12)	0,01*
	Noturno	Trabalho e Folga	4,17	0,59	02:36	0,06
Sonolência						
	Noturno-Férias	Trabalho			05:52	0,34
			3,10	1,32		
	Noturno-Férias	Folga	2,34	1,26	01:31	0,14
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	2,72	1,08	03:45	0,12

Nota:

EP = erro-padrão

IC = intervalo de confiança de 95%

Trabalho e Folga = semana completa

* $p \leq 0,01$

Os turnos Diurno e Noturno apresentaram níveis de sonolência semelhantes, porém o turno Noturno em período de trabalho comparado com o período das Férias apresentou diferença estatisticamente significativa ($F = 40,57$, $p \leq 0,01$), sendo que o Grupo Noturno reportou maior sonolência (Tabela 33). Este resultado também pode ser verificado nas análises de ritmicidade, as quais revelaram um valor maior do MESOR no Grupo Noturno, seguido do Grupo Diurno, além de revelar o menor MESOR no Grupo Noturno-Férias. Entretanto, as análises demonstraram ritmicidade apenas no Grupo Diurno com as situações de trabalho agrupadas e o Grupo Noturno em Dia de Folga (Tabela 32).

A sonolência de forma geral, independente do grupo, foi maior no Dia de Trabalho comparado com o Dia de Folga ($F = 7,07$, $p \leq 0,01$) (Tabela 33).

Tabela 33 - Sonolência estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em cada grupo de trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Sonolência estimada pela Escala de Karolinska (KSS)	Diurno	2,76 (2,20)	3,04 (2,47)	2,38 (1,72)
	Noturno	3,97 (2,17) ^a	4,32 (2,24)	3,57 (2,03)
	Noturno- Férias	2,05 (1,44)	2,20 (1,56)	1,87 (1,29)
	Média dos três grupos	..	3,37 (2,34) ^b	2,76 (1,91)

Nota:

^a Turno Noturno X Turno Noturno-Férias: $F = 40,57$, $p \leq 0,01$

^b Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 7,07$, $p \leq 0,01$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

6.4.3 Percepção Subjetiva do Esforço ou Fadiga

A fadiga apresentou variabilidade de acordo com os horários do dia nas análises de variância com os dados dos grupos agrupados por horário ($F = 2,69$, $p \leq 0,05$). Entretanto, não foi demonstrado ritmo circadiano da fadiga para nenhum dos grupos ou segundo as situações de trabalho (Tabela 34).

Tabela 34 - Parâmetros do ritmo circadiano da sonolência, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR	Amplitude	Acrofase	p
Fadiga	Diurno	Trabalho	2,14	0,69	19:51	0,13
	Diurno	Folga	1,38	0,38	21:19	0,25
	Diurno	Trabalho e Folga	1,79	0,54	20:20	0,09
Fadiga	Noturno	Trabalho	3,35	0,28	06:04	0,46
	Noturno	Folga	2,19	0,86	21:47	0,11
	Noturno	Trabalho e Folga	2,84	0,31	23:27	0,29
Fadiga	Noturno-Férias	Trabalho	-	-	-	-
	Noturno-Férias	Folga	1,44	0,77	01:49	0,20
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	1,55	0,56	01:55	0,15

Nota:

Trabalho e Folga = semana completa

A percepção de fadiga de forma geral, independente do grupo, foi maior no Dia de Trabalho comparado com o Dia de Folga ($F = 19,65$, $p \leq 0,01$) (Tabela 35). Além disso, os trabalhadores do turno Noturno relataram mais fadiga quando estavam trabalhando do que quando estavam em férias ($F = 72,98$, $p \leq 0,01$).

Como esperado, o Grupo Noturno relatou maior fadiga em Dia de Trabalho do que em Dia de Folga, assim como em situação de trabalho quando comparado com o período em que estavam de férias. Esse resultado pode ser verificado por meio da interação entre Férias e Situação de Trabalho ($F = 9,25$, $p \leq 0,01$) (Tabela 35).

Tabela 35 - Fadiga estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Fadiga	Diurno	1,20 (1,47)	1,36 (1,65)	0,91 (1,09)
	Noturno	2,62 (2,03)	3,26 (2,16) ^c	1,89 (1,58)
	Noturno-Férias	0,67 (0,98) ^b	0,71 (1,06)	0,62 (0,90)
	Média dos 3 grupos	..	2,00 (2,08) ^a	1,25 (1,39)

Nota:

^a Dia de Trabalho x Dia de Folga: $F = 19,65$ e $p \leq 0,01$

^b Grupo Noturno X Grupo Noturno-Férias: $F = 72,98$ e $p \leq 0,01$

^c Interação Férias com Situação de Trabalho: $F = 9,25$ e $p \leq 0,01$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

Trabalho e Folga = semana completa

6.4.4 Dor

A queixa de dor foi significativamente diferente entre os três grupos, sendo que o grupo Noturno-Férias apresentou a menor queixa de dor e o Grupo Noturno a maior queixa de dor (turno: $F = 8,03$, $p \leq 0,01$; férias: $F = 11,15$, $p \leq 0,01$ (Tabela 36). Por outro lado, as análises de ritmicidade circadiana não demonstraram significância em nenhum dos grupos e nem quando divididos nas situações de trabalho (Tabela 37), assim como as análises da ANOVA *Nested* incluindo o fator “Hora do Dia” com todos os grupos.

Tabela 36 - Dor estimada por escala segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Dor	Diurno	1,08 (1,83)	1,15 (1,99)	1,06 (1,50)
	Noturno	1,10 (1,59) ^{a, b}	1,31 (1,80)	0,80 (1,25)
	Noturno-Férias	0,32 (0,80)	0,28 (0,70)	0,37 (0,90)
	Média dos 3 grupos		1,04 (1,74)	0,93 (1,55)

Nota:

^a Grupo Diurno X Grupo Noturno: F = 8,03 e $p \leq 0,01$,

^b Grupo Noturno X Grupo Noturno-Férias: F = 11,15 e $p \leq 0,01$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

Trabalho e Folga = semana completa

Tabela 37 - Parâmetros do ritmo circadiano da dor, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR	Amplitude	Acrofase	p
Dor	Diurno	Trabalho	1,84	0,47	16:15	0,13
	Diurno	Folga	1,60	1,11	15:25	0,24
	Diurno	Trabalho e Folga	1,75	0,01	04:44	0,99
Dor	Noturno	Trabalho	2,07	0,69	05:46	0,11
	Noturno	Folga	1,23	0,38	18:25	0,58
	Noturno	Trabalho e Folga	1,74	0,26	05:24	0,58
Dor	Noturno- Férias	Trabalho	-	-	-	-
	Noturno- Férias	Folga	-	-	-	-
	Noturno- Férias	Trabalho e Folga	1,53	0,41	02:51	0,47

Nota:

Trabalho e Folga = semana completa

6.4.5 Temperatura Oral

A temperatura oral apresentou ritmo circadiano para os três grupos, com acrofases ocorrendo à tarde para o Grupo Diurno e Grupo Noturno-Férias, sendo neste último um pouco mais tarde. Já no Grupo Noturno ocorreu no início da noite. Porém, quando estes dados foram separados em Dia de Trabalho e Dia de Folga, apenas o Grupo Diurno apresentou ritmicidade circadiana (Tabela 43, do ANEXO X).

Figura 9 - Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

DTF – Grupo Diurno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

*p<0,05

**p<0,01

Figura 10 - Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NTF – Grupo Noturno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

**p<0,01

Figura 11 - Acrofase e MESOR da temperatura oral no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9).

Nota:

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga

NFéFT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

**p<0,01

Figura 12 - MESOR da temperatura oral nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em dia de folga

**p<0,01

6.4.6 6-Sulfatoximelatonina e Melatonina

A concentração de 6-sulfatoximelatonina medida na urina após o sono principal apresentou diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. O Grupo Diurno apresentou a maior concentração, seguida do Grupo Noturno-Férias e, por último, foi observada a menor concentração no Grupo Noturno (turno: $F = 6,63$, $p \leq 0,01$; férias: $F = 58,18$, $p \leq 0,01$) (Tabela 38). Além disso, houve diferença significativa entre as situações de trabalho de forma geral, independente do grupo ($F = 9,79$, $p \leq 0,01$), com o Dia de Folga apresentando a maior concentração de 6-sulfatoximelatonina (Tabela 38).

Em relação à concentração de melatonina salivar na fase em que os trabalhadores estavam acordados, o Grupo Diurno diferiu significativamente do Grupo Noturno ($F = 6,82$ e $p \leq 0,01$), sendo que o Grupo Diurno apresentou a menor concentração de melatonina comparada com os outros dois grupos que, por sua vez, apresentaram valores similares (Tabela 38).

Além disso, a melatonina salivar apresentou ritmo circadiano para os três grupos, sendo que a acrofase do Grupo Noturno ocorreu mais cedo que a acrofase dos outros grupos. Entretanto, as acrofases dos três grupos em Dia de Trabalho foram similares (Tabela 44 do ANEXO X e Figuras 13 a 16).

O Grupo Noturno em Dia de Folga e o Grupo Noturno-Férias em ambas as situações de trabalho não apresentaram ritmicidade circadiana da melatonina salivar, similarmente aos resultados da temperatura oral (Tabela 43 e Tabela 44 do ANEXO X).

Tabela 38 - Concentração de 6-sulfatoximelatonina medida na urina após o sono principal e melatonina salivar segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno $n = 14$, Grupo Noturno $n = 14$, Grupo Noturno-Férias $n = 9$).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
aMT6s (ng/mL)	Diurno	60,69 (40,46) ^a	66,49 (44,96)	54,43 (35,70)
	Noturno	31,00 (35,23)	16,41 (18,54)	45,58 (42,15)
	Noturno-Férias	54,52 (47,58) ^b	48,93 (46,06)	60,12 (51, 20)
	Média dos 3 grupos		43,27 (42,70)	52,41 (41,61) ^c

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Melatonina (pg/mL)	Diurno	11,85 (7,05)	12,11 (2,99)	11,70 (4,04)
	Noturno	14,40 (8,50) ^d	14,11 (5,97)	14,79 (3,68)
	Noturno-Férias	14,50 (7,66)	15,39 (2,81)	13,56 (4,01)
	Média dos 3 grupos		13,57 (3,99)	13,31 (4,52)

Nota:

^aGrupo Diurno X Grupo Noturno: $F = 6,63$, $p \leq 0,01$

^bGrupo Noturno X Grupo Noturno-Férias: $F = 58,18$, $p \leq 0,01$

^cDia de Trabalho X Dia de Folga: $F = 9,79$, $p \leq 0,01$

^dGrupo Diurno X Grupo Noturno: $F = 6,82$, $p \leq 0,01$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

Figura 13 - Acrofase e MESOR da melatonina no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

DTF – Grupo Diurno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Figura 14 - Acrofase e MESOR da melatonina no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NTF – Grupo Noturno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Figura 15 - Acrofase e MESOR melatonina no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

NFÉT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga

NFéTF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

** $p < 0,01$

Figura 16 - MESOR da melatonina nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em dia de folga

*p<0,05

**p<0,01

6.4.7 Cortisol

Os trabalhadores do turno Diurno apresentaram maior concentração de cortisol salivar que os trabalhadores do turno Noturno ($F = 4,42$, $p \leq 0,05$) (Tabela 39).

Tabela 39 - Concentração salivar de cortisol segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
Cortisol (µg/dL)	Diurno	0,13 (0,17) ^a	0,12 (0,12)	0,15 (0,21)
	Noturno	0,11 (0,08)	0,11 (0,07)	0,10 (0,08)
	Noturno-Férias	0,10 (0,08)	0,10 (0,09)	0,09 (0,08)
	Média dos 3 grupos		0,11 (0,10)	0,12 (0,14)

Nota:

^aGrupo Diurno X Grupo Noturno: $F = 4,42$ e $p \leq 0,05$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

Além disso, a concentração de cortisol apresentou variabilidade de acordo com os horários do dia ($F = 5,92$, $p \leq 0,01$) e ritmo circadiano para todos os grupos e em ambas as situações de trabalho (Dia de Trabalho e Dia de Folga), com exceção do Grupo Diurno em Dia de Trabalho (Tabela 45 do ANEXO X).

Todas as acrofases ocorreram no início da manhã, sendo que para o Grupo Diurno em Dia de Trabalho ocorreu em horário mais cedo que em Dia de Folga. Por outro lado, o contrário ocorreu com o Grupo Noturno que apresentou acrofases mais cedo no Dia de Folga quando comparado ao Dia de Trabalho. Já as acrofases do Grupo Noturno-Férias foram em horários similares em ambas às situações de trabalho, porém ocorreram mais cedo do que no Grupo Noturno.

Quando comparadas as acrofases dos grupos em Dia de Trabalho, o Grupo Diurno revelou acrofase mais cedo, seguido do Grupo Noturno-Férias e mais tarde para o Grupo Noturno (Figuras 16 a 19).

Figura 17- Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

DFT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

*p<0,05

**p<0,01

Figura 18 - Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n =14).

Nota:

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NTF – Grupo Noturno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

**p<0,01

Figura 19 - Acrofase e MESOR do cortisol no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9).

Nota:

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga

NFéTF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

*p<0,05

**p<0,01

Figura 20 - MESOR do cortisol nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho
 NF – Grupo Noturno em Dia de Folga
 NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho
 NFéT – Grupo Noturno-Férias em dia de folga
 *p<0,05
 **p<0,01

6.4.8 Citocinas Inflamatórias (IL-1 β e IL-6)

A concentração de IL-1 β variou significativamente em relação à situação de trabalho entre os Grupos Noturno e Grupo Noturno-Férias ($F = 14,73$, $p \leq 0,01$). O teste de contraste de Dunnet demonstrou que esta citocina estava mais elevada no Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga comparado com Dia de Trabalho. Além disso, este mesmo grupo obteve maiores concentrações de IL-1 β comparado com o Grupo Noturno em Dia de Folga (Tabela 40).

O Grupo Diurno comparado com Grupo Noturno apresentou diferenças significantes em relação à concentração de IL-6 ($F = 5,45$, $p \leq 0,05$), sendo que o Grupo Diurno revelou a menor concentração desta citocina (Tabela 40).

Tabela 40 - Citocinas salivares segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
IL-1 β (pg/mL)	Diurno	21,77 (16,02)	22,31(16,78)	20,95 (14,96)
	Noturno	21,33(16,00)	24,73 (16,40)	18,23 (15,08)
	Noturno-Férias	21,80 (16,17)	12,89 (12,37)	27,36 (15,91) ^a

continua

			21,77 (16,41)	21,38 (15,60)
	Média dos 3 grupos			
Variável	Grupos	Média (DP) por grupo	Média (DP) por grupos em Dia de Trabalho	Média (DP) por grupos em Dia de Folga
IL-6 (pg/mL)	Diurno	4,76 (5,83)	5,62 (6,79)	3,63 (4,03)
	Noturno	5,37 (5,11) ^b	5,76 (5,92)	4,94 (3,97)
	Noturno-Férias	4,80 (3,82)	4,32 (3,84)	4,80 (3,82)
	Média dos 3 grupos		5,48 (5,98)	4,59 (3,98)

Nota:

^aInteração Férias e Situação de trabalho: $F = 14,73$ e $p \leq 0,01$

^bTurno Diurno X Turno Noturno: $F = 5,45$ e $p \leq 0,05$

DP = desvio-padrão

F = razão da ANOVA *Nested*

Não houve diferença significativa entre os horários do dia e nem a presença de ritmicidade circadiana para os grupos e situações de trabalho, com exceção do Grupo Diurno com os dados agrupados das situações de trabalho nas análises da IL-1 (Figuras 20 a 23 e Tabela 46 do ANEXO X). A concentração de IL-6 secretada na fase em que os trabalhadores estavam acordados variou significativamente de acordo com os horários do dia ($F = 7,00$, $p \leq 0,01$). Nas análises de ritmicidade, os grupos Diurno e Noturno em Dia de Trabalho apresentaram acrofases no início do dia em horários similares. Em Dia de Folga, as acrofases destes dois grupos ocorreram em momentos mais cedo do que em Dia de Trabalho (Figuras 24 a 27).

Figura 21 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

DTF – Grupo Diurno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

**p<0,01

Figura 22 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NTF – Grupo Noturno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

Figura 23 - Acrofase e MESOR da IL-1 β no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9).

Nota:

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

Figura 24 - MESOR da IL-1 β nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NFÉT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFÉT – Grupo Noturno-Férias em dia de folga

Figura 25 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Diurno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

DTF – Grupo Diurno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

* $p < 0,05$

Figura 26 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Noturno segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 14).

Nota:

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga

NTF – Grupo Noturno em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

* $p < 0,05$

Figura 27 - Acrofase e MESOR da IL-6 no Grupo Noturno-Férias segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (n = 9).

Nota:

NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho

NFéF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Folga

NFéTF – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga

*p<0,05

Figura 28 - MESOR da IL-6 nos grupos segundo Dia de Trabalho e Dia de Folga em trabalhadores de turnos fixos de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014 (Grupo Diurno n = 14, Grupo Noturno n = 14, Grupo Noturno-Férias n = 9).

Nota:

DT – Grupo Diurno em Dia de Trabalho

DF – Grupo Diurno em Dia de Folga

NT – Grupo Noturno em Dia de Trabalho

NF – Grupo Noturno em Dia de Folga
 NFéT – Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho
 NFéT – Grupo Noturno-Férias em dia de folga
 *p<0,05

6.5 ETAPA 3

A IL-1 β não apresentou ritmo circadiano na saliva e nem no sangue (Tabela 41).

As concentrações de IL1- β no sangue não foram detectadas em 62,8% da amostra.

Tabela 41: Parâmetros rítmicos do Cosinor Individual e Populacional da IL-1 β presentes na amostra de saliva e de sangue (N=7).

	MESOR (mg/mL)	Amplitude (mg/mL)	Acrophase (hora)	p
Sangue	0,72	0,38	0:19	0,45
Saliva	3,76	3,40	0:33	0,06

*p<0,01

A IL-6 apresentou ritmo circadiano no sangue com acrofase às 00:49 horas e na saliva às 00:45 horas (Tabela 42).

Tabela 42: Resultados dos parâmetros rítmicos da IL-6 do Cosinor Individual e Populacional dos voluntários (N=7).

	MESOR (mg/mL)	Amplitude (mg/mL)	Acrophase (hora)	
Sangue	4,02	1,16	0:49	0,03*
Saliva	2.24	2.04	0:45	0,02*

*p<0,05

6.6 DEVOLUTIVA REALIZADA À EMPRESA REFERENTE À ETAPA 1

Em janeiro de 2013 foi realizado um encontro, no qual reuniu os supervisores de cada área da empresa, com o objetivo de apresentar os resultados alcançados até o momento. Nesta reunião foi discutida também a importância do estudo atual no âmbito da empresa e social, solicitando que todos os supervisores ajudassem para que a segunda etapa fosse concretizada com excelência.

A empresa pediu para que não fosse realizada a devolutiva aos trabalhadores até a finalização total da pesquisa.

6.7 DEVOLUTIVA REALIZADA À EMPRESA REFERENTE À ETAPA 2

A devolutiva da Etapa 2 foi realizada em maio de 2015. A reunião foi realizada com os supervisores e os trabalhadores da empresa, onde foram demonstrados os dados da Etapa 1 e Etapa 2.

O objetivo principal desta devolutiva foi demonstrar a satisfação e agradecimento com a administração, gestores e os trabalhadores da empresa ao nos auxiliar e voluntariar no estudo.

7 DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado que os trabalhadores noturnos, que necessitam inverter seu ciclo vigília-sono para atender aos horários de trabalho, além de se exporem à luz durante a noite, encontram-se muitas vezes com seus ritmos biológicos dessincronizados com o ciclo claro-escuro diário e também com dessincronização entre os seus ritmos biológicos, ou seja, ocorre a perda das relações temporais de fase entre estes ritmos biológicos, como por exemplo, os dos processos genéticos e metabólicos, e entre estes ritmos biológicos e os ciclos ambientais. Isto ocorre devido ao fato do sistema de temporização circadiano possuir ritmicidade endógena (isto é, uma oscilação independente) e possuir a capacidade de arrastar a sua marcação de tempo de acordo com fatores externos (Haus & Smolensky, 2006; Filipski & Levi, 2009; Arendt, 2010).

Em uma revisão feita por Folkard, em 2008, ressalta-se que apenas uma pequena minoria (<3%) dos trabalhadores noturnos fixos demonstra um ajustamento "completo" do seu ritmo endógeno de melatonina. Desta forma, em condições ambientais normais, o sistema de turno noturno fixo provavelmente não resulta no suficiente ajuste circadiano para evitar prejuízos à saúde e segurança desta população.

No presente estudo, os trabalhadores dos três grupos estavam sincronizados com a alternância luminosa solar ao longo das 24 horas, com ritmicidade circadiana da temperatura oral e da secreção de melatonina, quando a semana completa foi analisada. Entretanto, a análise separada do Dia de Trabalho e do Dia de Folga revelou uma perda da variação cíclica da temperatura oral nos trabalhadores do turno noturno e deste turno em período de férias. Da mesma forma, a perda da ritmicidade ocorreu com a concentração de melatonina, com exceção do Dia de Trabalho do Grupo Noturno que

apresentou ritmicidade circadiana. A redução do tamanho da série temporal analisada é uma possível explicação para esse resultado.

Além disso, apesar da presença de ritmicidade da melatonina no Grupo Noturno nos dados referentes a toda a semana e em Dia de Trabalho, a amplitude destes ritmos foram menores que as dos ritmos do Grupo Diurno. Estes resultados estão de acordo com a literatura (Folkard, 2008).

Estes resultados sugerem que o período das férias e a folga não foram totalmente suficientes para sincronizar os trabalhadores noturnos, já que a temperatura oral e a melatonina não apresentaram ritmicidade quando foram realizadas análises das situações de trabalho em separado, com exceção da melatonina em Dia de Folga. Para que ocorra o arrastamento dos ritmos circadianos, é importante que o novo ciclo claro-escuro seja bem delimitado, com diferenças marcantes entre as fases de claro e escuro. Entretanto, na grande maioria das vezes, os trabalhadores em turnos, que tiveram seu ciclo de atividade-reposo alterado, não têm como alterar o ciclo claro-escuro natural, além de serem expostos a pequenas diferenças de intensidade luminosa entre as fases de claro e escuro, por estarem sujeitos a ambientes iluminados artificialmente no trabalho e à luz natural durante o dia, o que impossibilita o arrastamento completo dos ritmos biológicos (Boivin et al., 1996; Waterhouse et al., 1998; Zeitzer et al., 2005; Smith & Eastman, 2012).

No presente estudo foi demonstrado um aumento da concentração de melatonina salivar nos trabalhadores do turno noturno comparado com os do turno diurno em 21,51%. Por outro lado, a melatonina salivar foi similar entre os trabalhadores noturnos em período de trabalho e período de férias, além dos dias de trabalho e o Dia de Folga, demonstrando que as férias e o Dia de Folga não interferiram na secreção de melatonina nos trabalhadores noturnos. Assim, a concentração de melatonina observada foi mais

elevada entre os trabalhadores noturnos, tanto no período de trabalho quanto durante as férias. Entretanto, é importante ressaltar que estes valores não refletem a concentração das 24 horas, tendo os trabalhadores do turno noturno incluído a fase noturna em suas coletas, momento em que ocorre a maior produção de melatonina, o que não aconteceu com os trabalhadores diurnos e nem com os noturnos quando estavam em férias, uma vez que esses trabalhadores estavam dormindo durante a noite e não realizaram estas coletas. Pode-se supor que a melatonina secretada ao longo das 24 horas estivesse mais elevada durante o período de férias do que durante o período de trabalho.

A saliva tem sido um fluido corporal muito utilizado ultimamente nas pesquisas com humanos. A concentração de melatonina salivar é cerca de um terço da do plasma no início da fase ascendente da curva deste hormônio (Lewy et al., 2007)

Por outro lado, a concentração de 6-sulfatoximelatonina urinária, o metabólito principal da melatonina, coletada após o sono principal foi diferente entre os três grupos quando a semana completa foi analisada. Além disso, os resultados obtidos revelaram que os trabalhadores do turno noturno realizaram o seu sono principal com concentrações mais baixas de melatonina circulante, avaliada pelo metabólito na urina, do que os trabalhadores do turno diurno ao longo da semana (48,92% a menos). Este perfil de redução da concentração de 6-sulfatoximelatonina ficou também evidente quando a análise foi realizada entre as situações de trabalho agrupadas para todos os grupos, demonstrando que em Dia de Folga houve redução de 21,12% na concentração deste metabólito.

Além disso, pode-se verificar que o sono principal durante as férias dos trabalhadores noturnos foi realizado com concentrações mais altas de melatonina (medida pela 6-sulfatoximelatonina) do que durante o período de trabalho (75,87% a

mais) ao longo de toda a semana. Entretanto, estas concentrações não se igualaram ao do Grupo Diurno quando a semana completa foi analisada (10,16% a menos).

Outros estudos também relataram níveis significativamente mais baixos de melatonina entre trabalhadores noturnos em relação aos trabalhadores do turno diurno (Schernhammer et al., 2004; Bhatti et al., 2014; Papantoniou et al., 2015).

Mirick e colaboradores (2013) também demonstraram níveis mais baixos de melatonina, por meio do seu metabólito excretado na urina, em trabalhadores noturnos durante o sono diurno e durante o sono noturno em dias de folga (57% e 40% a menos, respectivamente), em relação aos níveis de melatonina durante o sono noturno de trabalhadores do turno diurno. Assim, o presente estudo corrobora com o de Mirick e colaboradores (2013), porém sem diferenças entre Dia de Trabalho e Dia de Folga para todos os grupos. Era esperado que a concentração de 6-sulfatoximelatonina fosse diferente entre as situações de trabalho no Grupo Noturno, já que ocorreu a realização do sono principal durante a noite no Dia de Folga e com maior duração. Este resultado pode ser devido ao tamanho da série temporal que ocorreu em apenas um Dia de Folga e um Dia de Trabalho. Por outro lado, quando agrupados todos os resultados dos três grupos, o Dia de Folga apresentou maior concentração deste metabólito urinário comparado com o Dia de Trabalho.

A menor amplitude do ritmo da melatonina e menor concentração de 6-sulfatoximelatonina nos trabalhadores noturnos modificou-se nas férias, embora ainda com valores mais baixos que nos trabalhadores diurnos, sugerindo que o turno noturno de trabalho interferiu na secreção e, conseqüentemente, nas funções deste hormônio. Além da sua função como sincronizadora do relógio biológico, a melatonina é um poderoso antioxidante (Tan et al., 1993; Pieri et al., 1994; Poeggeler et al., 1994), possui efeito antiinflamatório (Pohanka, 2013), potencializa o aumento da produção de

citocinas, influenciando nas imunodeficiências (Carrillo-Vico et al., 2006), influencia na retenção da memória (Larson et al., 2006) e está envolvida no metabolismo energético e controle do peso corporal (Tan et al., 2011).

Cipolla-Neto e colaboradores demonstraram em sua revisão da literatura em 2014 que a diminuição de melatonina devido ao trabalho em turnos e outras situações induzem a resistência à insulina e intolerância à glicose. A melatonina atua potencializando a ação da insulina central e periférica, devido à regulação da expressão do GLUT4 ou devido ao desencadeamento da via de sinalização da insulina. Assim, a melatonina induz, através dos seus receptores de membrana ligados à proteína G, a fosforilação dos receptores de insulina e os seus substratos intracelulares.

Desta forma, estudos demonstraram que o sobrepeso e a obesidade são mais prevalentes em trabalhadores em turnos e noturnos do que nos trabalhadores diurnos (van Amelsvoort et al., 1999; Canuto et al., 2013; Kim et al., 2013). Além disso, o trabalho em turnos e noturno geralmente diminui as oportunidades para a prática de atividade física e os lanches durante a noite aumentam. Qin e colaboradores (2003) verificaram que mais de 50% do total de energia ingerida pelos trabalhadores em turnos e noturnos foram consumidos à tarde e à noite. Além disso, durante a noite a digestão é menos eficiente devido à ritmicidade circadiana (Atkinson et al., 2008) de variáveis fisiológicas como o triaglicerol (Holmbäck et al., 2002) e resistência à insulina (Morgan et al., 1998; Lowden et al., 2010).

No presente estudo não houve diferença entre os trabalhadores dos dois turnos de trabalho em relação ao nível de atividade física, IMC e risco cardiovascular, sendo que a maioria de ambos os grupos era constituída de trabalhadores sedentários (76,8% do Grupo Diurno e 83,6% do Grupo Noturno), eutróficos (41,1% do Grupo Diurno e

46,3% do Grupo Noturno) e sem risco cardiovascular (89,3% do Grupo Diurno e 88,1% do Grupo Noturno).

Baseando-se nas funções do hormônio melatonina, é fácil assumir a relevância em manter as concentrações do hormônio melatonina em níveis normais para a manutenção da saúde, melhora de quadros de inflamação, dor ou doenças, assim como para a longevidade humana. Desta forma, a diminuição de melatonina que ocorre nos trabalhadores noturnos pode ser um fator de grande relevância na indução de problemas de saúde nesta população.

Aparentemente, os danos causados pelo trabalho noturno, no sentido de reduzir a amplitude dos ritmos de melatonina e da secreção de 6-sulfatoximelatonina durante o sono principal, são revertidos parcialmente no período de férias, uma vez que os trabalhadores noturnos em férias no presente estudo demonstraram aumento da amplitude do ritmo da melatonina e elevação da concentração de 6-sulfatoximelatonina em relação ao período de trabalho. Entretanto, as férias não levaram os trabalhadores noturnos aos patamares dos valores medidos nos trabalhadores diurnos. Além disso, os trabalhadores noturnos durante as férias demonstram concentrações semelhantes de melatonina no dia equivalentes ao Dia de Trabalho, Dia de Folga e para toda a semana quando comparados com os trabalhadores em período de trabalho.

A melatonina é considerada um facilitador do sono em humanos. Desta forma, os trabalhadores noturnos apresentam considerável diminuição do sono, sendo este de baixa qualidade e eficiência quando comparado com o dos trabalhadores do turno diurno (Rutenfranz et al., 1977; Costa, 1996; Scott, 2000; Knutsson, 2003; Garde et al., 2009). O sono diurno dos trabalhadores noturnos ocorre em horários circadianos desfavoráveis quando a propensão para o sono é pequena e o alerta é alto (Arendt,

2010), já que a melatonina sinaliza o meio interno a respeito da propensão ao sono (Lavie, 1997).

A qualidade, duração e estrutura do sono estão sob controles complexos endócrinos e neurais. O horário do sono possui dois componentes regulatórios: necessidade de sono e controle circadiano do sono, o que impede que o ser humano tenha um sono ótimo em todo e qualquer horário do dia (Morris et al., 2012). Ao dormir durante o dia, os trabalhadores em turnos estão tentando dormir em um momento em que o sistema circadiano está promovendo a vigília e, conseqüentemente, é difícil adormecer e permanecer dormindo, reduzindo o tempo total de sono e sua qualidade (Sigurdardottir et al., 2012). O componente regulatório circadiano pôde ser confirmado neste estudo com os resultados da 6-sultatoximelatonina comentados anteriormente.

Porém, no presente estudo não foi verificada diferença entre os parâmetros do sono principal e do cochilo dos trabalhadores do turno diurno com os do turno noturno, como descrito na literatura. Por outro lado, a melhora dos parâmetros do sono esteve de acordo com a hipótese em relação ao período de férias comparado com os mesmos trabalhadores do turno noturno em período de trabalho, ou seja, a duração do sono principal foi maior quando os trabalhadores do turno noturno estavam de férias ao considerar o sono correspondente de toda a semana (56,10% a mais na duração do sono principal; 59,12% a mais nos despertares durante o sono principal; 57,84% a mais na duração do sono sem despertares).

Quando separados segundo as situações de trabalho, os parâmetros do sono principal do Grupo Noturno foram maiores no Dia de Folga (aumento de 86,09 % na duração do sono, 107,34 % nos despertares e 89,04 % na duração sem despertares) comparado com Dia de Trabalho. Também foi demonstrado que em Dia de Trabalho o Grupo Noturno-Férias apresentou maiores valores de duração do sono principal

(108,04% a mais) e da duração sem despertares (112,69% a mais) comparado com o Grupo Noturno.

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a comparar os parâmetros do sono nas férias e durante o Dia de Folga dos trabalhadores noturnos.

Os resultados do presente estudo demonstraram que as durações dos parâmetros do sono principal entre as situações de trabalho variaram apenas para os trabalhadores do turno noturno. Além disso, observou-se que em dias de trabalho ocorreu uma restrição de sono dos trabalhadores do turno noturno, o que não aconteceu com esses trabalhadores em período de férias, assim como nos trabalhadores do turno diurno. Por outro lado, quando os dados dos grupos foram agrupados (isto é, os três grupos analisados em conjunto), a duração do sono principal foi maior no Dia de Folga em relação ao Dia de Trabalho em 27,27%, além de 45,17% nos despertares durante o sono principal e 34,30% na duração sem despertares, o que poderia ser um dos motivos para o aumento da concentração de 6-sulfatoximetatonina em Dia de Folga.

Em média, a duração do episódio principal do sono dos trabalhadores do turno diurno foi de $6 \pm 1,6$ horas, em contrapartida com os trabalhadores do turno noturno de $5,23 \pm 2,4$ horas e estes em período de férias de $8,1 \pm 1,35$ horas. Ohayon e colaboradores (2010) observaram que trabalhadores em geral dormiam em média $6,7 \pm 1,5$ horas, sendo que 40% dormiam menos que 6,5 horas por episódio principal de sono. Além disso, estes autores verificaram duração curta do sono (<6 horas) associada ao turno noturno fixo, semelhante ao observado no presente estudo. Em uma metanálise, Pilcher e colaboradores (2000) concluíram que o tempo passado na cama relativo ao sono diurno de trabalhadores noturnos fixos era de pouco mais de 6,5 horas, o que em nosso estudo foi em torno de uma hora a menos. A média da duração de sono observada em um estudo populacional na cidade de São Paulo em 1995 foi de 7,5 horas (Pires et

al., 2007). Isso significa que os trabalhadores do presente estudo, tanto os do turno diurno quanto os do turno noturno, estavam dormindo em média menos que os estudos epidemiológicos apontaram, podendo ser considerados com privação parcial do sono. Por outro lado, durante as férias a duração do sono principal alcançou valores acima da média da população geral. A restrição do sono observada no Grupo Noturno pode ser confirmada ao constataremos que durante os dias de folga estes trabalhadores permaneceram por mais tempo na cama, provavelmente buscando minimizar as necessidades de sono consequentes dos dias de trabalho. Entretanto, este “rebote” de sono nos dias de folga não foi encontrado neste estudo para o Grupo Diurno.

Por outro lado, esta privação parcial do sono também presente nos trabalhadores diurnos pode ser verificada pela alta frequência nas respostas afirmativas quando perguntado a eles se sentiam-se cansados ao acordar e 55,4% destes trabalhadores diurnos responderam positivamente, resultado semelhante ao do Grupo Noturno, no qual 65,7% dos trabalhadores também responderam afirmativamente a esta questão. Quando perguntados se sentiam-se cansados durante a vigília, 69,6% dos trabalhadores diurnos e 68,7% dos trabalhadores noturnos responderam afirmativamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Apesar da redução do sono noturno em trabalhadores diurnos, devido à necessidade de acordar cedo para cumprir com o horário de início do trabalho, estes trabalhadores não conseguiriam adiantar o horário de início do sono. Uma possível explicação para esse resultado poderia ser a menor propensão circadiana ao sono em horários mais cedo da noite, dificultando assim o início do sono (Åkerstedt, 2003). Além disso, quando os trabalhadores diurnos estiveram livres dos horários impostos pelo trabalho, eles escolheram horários mais tardes para iniciar o sono, o que demonstra uma dificuldade em iniciar o sono mais cedo.

Entretanto, os parâmetros avaliados do cochilo foram similares entre os grupos. Cochilos podem ser definidos como os períodos de sono com, pelo menos, 50% a menos da média da duração do sono noturno de um indivíduo (Dinges et al., 1987). No presente estudo, todos os grupos realizaram cochilos com durações em torno de um terço do sono principal.

Pesquisas demonstram que um cochilo restaura o alerta e melhora o desempenho e a capacidade de aprendizagem, mesmo com durações curtas de 10 minutos. Um cochilo de até 30 minutos de duração é considerado benéfico, ao passo que quando mais longo está associado à perda de produtividade e à inércia do sono, o que em longo prazo, pode levar a efeitos adversos para a saúde como morbidades e mortalidade (Dhand & Sohal, 2006). Os cochilos foram similares entre os três grupos, o que pode ser uma compensação à privação parcial do sono que ocorre tanto no grupo Diurno quanto Noturno, porém como não houve nenhuma restrição do sono no Grupo Noturno-Férias, não se esperaria um resultado similar entre os grupos. No entanto, se o cochilo é mais do que uma estratégia para compensar a privação parcial de sono, tratando-se de uma expressão bifásica do sono, sua manutenção durante as férias parece fazer sentido em uma população habituada à prática de cochilar. Em outras palavras, cochilar tornou-se um hábito realizado ainda que não haja restrição de sono.

Quando os dados foram agrupados contendo os resultados de todos os grupos, os cochilos foram mais longos durante os dias de folga, corroborando a hipótese de ser o cochilo uma estratégia de compensação de sono combinada à expressão bifásica do sono.

Além dos cochilos fora do horário do trabalho, 35,7% dos trabalhadores do turno diurno e 59,7% dos trabalhadores do turno noturno disseram que realizavam cochilos durante a pausa no trabalho, o que significa que os trabalhadores noturnos relataram

cochilar 2,66 vezes mais chances de realizarem cochilos durante as pausas no trabalho do que os trabalhadores do turno diurno. É importante ressaltar que todos os trabalhadores que participaram desta pesquisa possuíam uma hora de pausa para refeição, sendo que nesta mesma hora era realizado o cochilo. Este resultado pode ser explicado devido à maior propensão circadiana ao sono à noite do que durante o dia (Åkerstedt, 2003; Morris et al., 2012).

Além disso, outro fato interessante é que o local para pausa no trabalho era o mesmo para todos os turnos de trabalho. Entretanto, 76,8% dos trabalhadores do turno diurno consideravam haver local para realização da pausa, enquanto apenas 59,7% dos trabalhadores do turno noturno tinham essa mesma opinião, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Esse resultado pode ser devido ao fato que a maioria dos trabalhadores noturnos cochilava durante a pausa, o que fez com que eles associassem o local para pausa com lugar para dormir.

Trabalhadores noturnos normalmente iniciam o sono diurno aproximadamente 1 hora após o término do turno noturno de trabalho (Åkerstedt, 2003). Os trabalhadores do turno noturno estudados iniciaram o sono com um intervalo de 3 horas após o término do turno de trabalho. Este resultado não era esperado já que o tempo médio gasto para eles chegarem em casa foi de apenas $24,54 \pm 21,12$ minutos. Entretanto, o fato que pode ter arrastado a mediana do horário de início do sono durante os dias de trabalho para mais tarde é que 29,9% do Grupo Noturno responderam que realizavam outra atividade que não seja dormir logo que chegavam em casa. Outro fato é que 6% destes trabalhadores noturnos saem direto da empresa para outro emprego, alterando o início do sono principal. Desta forma, podemos concluir que outros aspectos sociais dos trabalhadores influenciam no início e término do sono.

O turno diurno iniciava suas atividades às 7:30 horas, horário considerado como turno matutino (Sallinen & Kecklund, 2010), o que leva à necessidade de acordar muito cedo para trabalhar (Åkerstedt, 2003; Sallinen & Kecklund, 2010). Desta forma, a mediana do horário de acordar às 05:30 horas dos trabalhadores do turno diurno está de acordo com a literatura, sendo que provavelmente este horário é influenciado pelo tempo médio gasto de casa até o trabalho de $27,18 \pm 24,96$ minutos, somado-se com o tempo para tomar o café-da-manhã e muitas vezes levar filhos na escola. O acordar tão cedo também pode ser influenciado pelo tipo de transporte que os trabalhadores utilizavam para ir até o trabalho, sendo que 32,8% dos trabalhadores noturnos iam trabalhara pé, de bicicleta ou de ônibus.

A dificuldade em acordar muito cedo torna o turno matutino indesejável para muitas pessoas (Åkerstedt, 2003). Entretanto, este fato não foi suficiente para fazer com que os trabalhadores diurnos desejassem trocar de turno (apenas 25%), apresentando uma boa satisfação com o turno de trabalho ($7,54 \pm 2,32$ pontos, em um escala de 0 a 10). Além disso, a interferência do turno de trabalho em outras atividades obteve média maior que a do turno diurno.

A incompatibilidade entre os padrões circadianos e exigências sociais (por exemplo, atividades recreativas, familiares e domésticas) pode também contribuir para a privação parcial do sono (Ruggiero & Pezzino, 2006).

Evidências demonstram que os trabalhadores do turno noturno realizam o sono durante a noite em dias de folga e começam seus turnos da noite em um estado privado de sono (Ruggiero & Redeker, 2014). Os resultados deste estudo estão de acordo com a literatura em relação ao sono noturno dos trabalhadores noturnos em Dia de Folga com mediana de início do sono às 02:01 horas. Por outro lado, o início do sono dos trabalhadores diurnos em dias de folga é arrastado em torno de 5 horas e meia para mais

tarde. Assim, quando os trabalhadores estão livres dos horários impostos pelo trabalho, tanto os trabalhadores diurnos quanto os trabalhadores noturnos escolhem horários distintos para irem para a cama.

É comum o despertar prematuro espontâneo em trabalhadores noturnos fixos, o que, provavelmente, está associado à dessincronização circadiana crônica (Åkerstedt, 2003). É possível que os trabalhadores estudados também apresentem este encurtamento do sono principal devido à dessincronização crônica, pois o horário de término do sono diurno, $12:53 \pm 11:45-15:53$ horas, ocorreu muito antes do início do turno noturno de trabalho (23:00 horas).

A realização do sono diurno destes trabalhadores noturnos pode ser um dos motivos para a baixa satisfação em relação ao turno de trabalho, $5,79 \pm 2,64$ pontos, em uma escala de 0 a 10, e o consequente desejo de 68,7% destes trabalhadores em mudar de turno. Somando-se a isso, a realização do sono diurno, enquanto a maioria das pessoas está em sua fase ativa do dia, pode ter influenciado no fato de que mais pessoas do turno noturno disseram não haver um ambiente adequado para a realização do sono (1,8% dos trabalhadores diurnos e 16,4% dos trabalhadores noturnos).

O ciclo vigília-sono é resultado da contribuição de uma variedade de outros fatores sociais e familiares (Dijk & Von Schantz, 2005). Estes fatores em conjunto podem ter influenciado os horários de início e término do sono principal destes trabalhadores. No presente estudo atual, a maioria de ambos os grupos era composta de pessoas casadas e que residia com crianças, além de uma grande parte que estudava no momento da pesquisa, não havendo diferença estatística entre os grupos. A literatura demonstra que estes fatores individuais dos trabalhadores também influenciam à tolerância ao trabalho em turnos (Moreno et al., 2003).

Um fato interessante é que quando os trabalhadores noturnos estavam em férias, a escolha para o início do sono, tanto em dia correspondente ao Dia de Trabalho quanto ao Dia de Folga, coincidiu com o horário dos trabalhadores diurnos em Dia de Trabalho. Da mesma forma, estes trabalhadores coincidiram o seu horário de acordar com os trabalhadores diurnos em ambas as situações de trabalho.

Entretanto, é necessário lembrar que apesar desta similaridade do Grupo Noturno-Férias com os horários do sono do Grupo Diurno e a maior duração do sono do Grupo Noturno-Férias em comparação com os outros dois grupos, os dados da temperatura corporal não apresentaram ritmicidade circadiana para o Grupo Noturno e Grupo Noturno-Férias em Dia de Trabalho e em Dia de Folga. Era de esperar que a dessincronização circadiana pudesse ter contribuído para alteração na consolidação do sono (Dijk & Von Schantz, 2005), a qual não foi verificada neste estudo nos trabalhadores noturnos em férias.

Além dos dados objetivos do sono discutidos até aqui, a percepção subjetiva do sono dos trabalhadores noturnos comparados com o sono dos trabalhadores diurnos, estão de acordo com a literatura, ao qual demonstrou menor qualidade do sono (Roenneberg et al., 2003). Dentre os trabalhadores noturnos 40,3% em contrapartida com 19,6% dos trabalhadores diurno queixaram-se de dificuldade em pegar no sono, aumentando em 2,76 vezes mais chances de um trabalhador noturno ter esta queixa que um trabalhador do turno diurno.

Outro dado importante e significativamente diferente entre os trabalhadores dos dois turnos de trabalho (Diurno e Noturno), tendo maior prevalência nos trabalhadores noturnos (42,9% comparado com 65,7%), é o fato de acordar antes da hora e não conseguir voltar a dormir rapidamente. A prevalência de trabalhadores noturnos com despertar precoce foi de 39,3% no estudo de Flo e colaboradores (2013).

Os problemas de saúde mais citados na literatura relacionados ao trabalho em turno são os distúrbios do sono (Gaspar et al., 1998). Entretanto, não houve diferença significativa entre os trabalhadores dos dois turnos (diurno e noturno) em relação à prevalência de ronco, sua intensidade e frequência, prevalência de apnéia do sono e parassonias. Também foram diferentes as estratégias para iniciar o sono citadas pelos trabalhadores de ambos os grupos.

Em resumo, o horário do trabalho noturno aumenta o risco de dessincronização dos ritmos circadianos, levando à ocorrência de episódios de sono em horários circadianos desfavoráveis à propensão do mesmo, como por exemplo, quando a temperatura corporal interna está elevada e a melatonina está baixa. Assim, ocorrem consequências negativas na qualidade, quantidade e estrutura do sono levando à privação parcial crônica do sono (Lavie, 1997; Arendt, 2010).

A privação parcial crônica do sono e as alterações nos ritmos biológicos podem levar à fadiga (Piper et al., 1987; Souza, 2004), à sonolência (Macfarlane & Moldofsky, 2011) e a prejuízos na vigilância e atenção sustentada (Oken et al., 2006) o que pode ainda gerar consequências mais negativas como erros e acidentes do trabalho (Steele et al., 1999; Scott et al., 2007; Balas et al., 2006).

No presente estudo a fadiga foi significativamente maior no Grupo Noturno ($57,22 \pm 17,75$ pontos) quando comparada ao Grupo Diurno ($49,95 \pm 16,41$ pontos) por meio de uma escala que variava entre 30 e 150 pontos. Por outro lado, quando analisada ao longo das 24 horas do dia, por meio da Escala de Borg que varia de 0 a 10 pontos, não houve diferença entre os trabalhadores dos dois turnos de trabalho e nem entre as situações de trabalho (Dia de Trabalho e Dia de Folga) para o Grupo Diurno. Entretanto, os trabalhadores do turno noturno em período de férias apresentaram escores de fadiga 74,4% menores do que durante o período de trabalho, quando a semana

completa foi analisada. Os trabalhadores do turno noturno também apresentaram diferenças significantes entre as situações de trabalho, sendo que durante os dias de folga houve uma diminuição de 42% do escore de fadiga. Estes resultados em conjunto demonstram que tanto os dias de folga como o período de férias são importantes para a diminuição da fadiga nos trabalhadores do turno noturno.

Contudo, quando avaliada a ritmicidade circadiana da fadiga, não houve variação cíclica em nenhum dos três grupos estudados, quando os dados foram agrupados representando o valor da semana e nem quando verificado em separado para Dia de Trabalho e Dia de Folga. Somando-se a estes resultados, não houve diferença entre os trabalhadores dos dois turnos (diurno e noturno) em relação à queixa de esforço físico no trabalho e à presença de cargas para levantar.

Por outro lado, a prevalência de sonolência foi semelhante entre os trabalhadores do turno diurno e noturno neste estudo. A frequência de trabalhadores que admitiram que havia “pescado no trabalho” foi maior entre os trabalhadores noturnos (12,5% dos trabalhadores diurnos comparados com 37,3% dos trabalhadores noturnos), demonstrando uma maior dificuldade em se manterem acordados durante o horário noturno de trabalho. Todavia, a sonolência diminuiu em 48,3% quando os trabalhadores estiveram em período de férias, provavelmente devido à restauração do sono que ocorreu neste período. A sonolência apresentou ritmicidade circadiana entre os trabalhadores diurnos quando a análise foi realizada para toda a semana, mas perdeu o padrão circadiano quando os dados foram analisados entre as situações de trabalho. Por outro lado, o Grupo Noturno apresentou ritmicidade apenas quando estava em Dia de Folga. A restauração do sono durante o Dia de Folga e durante o período de férias pode ser a responsável pela diminuição de fadiga e sonolência nos trabalhadores noturnos.

Com o aumento no grau de fadiga, o tempo de reação dos trabalhadores em turnos aumenta e a atenção diminui (Samaha et al., 2007). Apesar do aumento da fadiga e dificuldade em se manterem acordados durante o horário noturno de trabalho presentes nos trabalhadores noturnos deste estudo, isto não se repercutiu na maior prevalência de acidentes do trabalho.

Outro estudo demonstrou que o aumento progressivo da privação do sono estava associado ao aumento da sonolência, fadiga e lapsos de atenção em testes neurocomportamentais, assim como no aumento na produção de células de defesa do sistema imunológico (Dinges et al., 1994).

Apesar das queixas de fadiga terem sido maiores nos trabalhadores do turno noturno, as distribuições das frequências foram similares entre os turnos de trabalho quando perguntado se o peso das cargas levantadas iam acima da sua capacidade e em relação ao ritmo de trabalho. Estes resultados poderiam ter sido diferentes caso as alternativas de respostas tivessem sido uma escala analógica de 0 a 10, por exemplo, ao invés das categorias utilizadas que permitiram uma maior semelhança de respostas.

O cortisol, hormônio adrenal, possui ritmicidade circadiana com menor secreção durante a primeira metade do sono noturno, elevação abrupta durante a segunda metade do sono, níveis de pico logo após o despertar (*Cortisol Awakening Response - CAR*) (FRIES et al., 2009) que diminui continuamente durante o restante do dia, com exceção de picos de cortisol relacionados ao estresse que sobrepõem o ritmo circadiano normal (Czeisler & Klerman, 1999).

Os dois principais processos que controlam a variação sistêmica do cortisol diurno são: o sinal circadiano, gerado pelo marcapasso circadiano central, e a alteração do ciclo vigília-sono (Czeisler & Klerman, 1999). Secundariamente, a secreção de cortisol também é afetada por sinais de estresse (Refinetti, 2006). A quantidade de

secreção de cortisol é determinada pela atividade do eixo HPA. Este eixo é o principal responsável em auxiliar o organismo a se adaptar a desafios do corpo e do ambiente (Tsigos & Chrousos, 2002).

Em animais com deficiências de receptores de glicocorticóides ou após adrenalectomia, o ritmo circadiano é interrompido mais facilmente do que em animais controle quando desafiados com *zeitgebers* fora de fase (Le Minh et al., 2001), demonstrando a importância destes hormônios na sincronização dos relógios periféricos.

Nos últimos anos, as pesquisas têm demonstrado que este ritmo circadiano típico do cortisol é alterado durante o trabalho em turnos e principalmente o trabalho noturno. Os estudos concluíram que as concentrações de cortisol total e de manhã cedo são reduzidas após apenas uma noite de trabalho em turnos (Goichot et al., 1998; Munakata et al., 2001). Esta alteração é provocada principalmente pela ausência da ativação causada pelo despertar (Van Cauter, 1990) e pelo avanço de fase do pico circadiano (Motohashi, 1992).

Ulhôa e colaboradores (2011) encontraram a redução da resposta do cortisol no despertar dos trabalhadores diurnos durante os dias de folga em comparação com dias de trabalho. Além disso, o estudo realizado por Williams e colegas (2005) mostrou que acordar muito cedo promove um aumento da resposta do cortisol no despertar. No presente estudo não se verificou diferenças significantes entre a concentração diária de cortisol nos trabalhadores diurnos entre o Dia de Trabalho com o Dia de Folga.

No mesmo estudo de Ulhôa et al. (2011) verificou-se que os trabalhadores do turno irregular tinham concentrações mais elevadas de cortisol em seus dias de folga em comparação com os trabalhadores diurnos, sugerindo uma resposta ao estresse

prolongada no grupo com turnos irregulares de trabalho. Além disso, os níveis de cortisol foram correlacionados com estressores e parâmetros metabólicos.

No presente estudo, os resultados corroboram a literatura. A concentração total diária enquanto acordados do hormônio cortisol do Grupo Diurno foi maior do que do Grupo Noturno. Por outro lado, as concentrações de cortisol em Dia de Folga comparado com o Dia de Trabalho não variaram estatisticamente significantes entre os grupos. Desta forma, em nosso estudo, o Grupo Diurno obteve maiores concentrações de cortisol do que o Grupo Noturno e estes em férias. Estes resultados estão de acordo com o estudo de Kudielka e colaboradores (2007) que avaliaram a concentração de cortisol quando os trabalhadores do turno diurno passaram para o turno fixo noturno ocorrendo uma redução com tendência a se normalizar após um período de adaptação. Outro estudo conduzido com uma equipe de enfermagem que trabalhava em turnos alternantes revelou uma redução dos níveis de cortisol deste grupo comparada à equipe do turno matutino (Nakajima et al., 2012).

Portanto, pode-se afirmar que as alterações endócrinas são influenciadas pelo trabalho em turnos, alterações do sono ou do sistema circadiano ou a combinação desses fatores (Ulhoa et al., 2015).

Em suma, pode-se verificar que o trabalho noturno age como um fator de risco para a saúde dos trabalhadores, levando a alterações fisiopatológicas nos trabalhadores (Rutenfranz et al., 1989; Costa, 2003; Moreno et al., 2003; WHO, 2010). Os problemas de saúde mais citados na literatura são os distúrbios do sono (Gaspar et al., 1998), flutuações no humor e efeitos cognitivos e psicomotores (Petru et al., 2005), alterações gastrointestinais (Segawa et al., 1987; Knutsson, 2003; Drake et al., 2004), doenças cardiovasculares (Tenkanen et al., 1998; Knutsson, 2003; Karlsson et al., 2005; Tüchsen et al., 2006; Haupt et al., 2008; Puttonen, 2010), obesidade (Karlsson et al., 2001),

diabetes (Morikawa et al., 2005; Karlsson et al., 2005) e as queixas de sintomas osteomusculares (Lemos, 2009). Além destes, há estudos sobre vários tipos de câncer como o colorretal (Schernhammer et al., 2003), mama (Schernhammer et al., 2006), linfático (Lahti et al., 2008) e próstata (Kubo et al., 2006), também associados ao trabalho em turnos. Estudos experimentais com animais demonstram a carcinogenicidade da luz durante a fase escura do dia (Straif et al., 2007).

Baseado nestes estudos foi verificada a presença de diferentes morbidades com e sem diagnóstico médico. Entretanto, no presente estudo não foram verificadas diferenças na prevalência destas doenças entre os trabalhadores dos turnos diurnos e noturnos. Este fato pode ter ocorrido devido a diversos fatores como, por exemplo, o tempo de trabalho no turno noturno dos trabalhadores ($5,7 \pm 5,6$ anos) e idade ($31,84 \pm 7,88$ anos), isto é, trabalhadores jovens e que trabalham há poucos anos no turno noturno.

Apesar do objetivo deste estudo ter sido comparar a prevalência destas morbidades entre os trabalhadores dos dois turnos de trabalho, é importante ressaltar que 60,7% do Grupo Diurno e 59,7% do Grupo Noturno apresentaram algum tipo de morbidade. Esta alta frequência de doenças é preocupante para a área de Saúde Pública, visto que o controle das doenças relacionadas ao trabalho necessita de um grande investimento financeiro do Estado, empresas e, principalmente, leva à diminuição da capacidade laboral do indivíduo. No estudo de Vasconcelos e colaboradores (2012), 85,7% das enfermeiras apresentaram uma ou mais doenças nos últimos 12 meses, sendo uma porcentagem um pouco maior do que a encontrada no estudo atual.

Ao verificar a presença de sintomas osteomusculares (como dor, formigamento e dormência) no último ano, nas diferentes regiões do corpo referidos pelos trabalhadores do estudo atual, verificou-se que a maior prevalência ocorreu nos membros inferiores

para ambos os grupos, quando os dados foram agrupados. Quando verificado por região do corpo, o Grupo Diurno relatou mais sintomas nos ombros e tornozelos-pés. Já o Grupo Noturno relatou que os joelhos e tornozelos-pés foram as regiões com maior número de queixas. Entretanto, só houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na distribuição destes sintomas na parte superior das costas (torácica), sendo maior no Grupo Noturno, o que ocasionou 3,13 vezes mais chances dos trabalhadores do turno noturno apresentarem queixa de sintomas osteomusculares na coluna torácica quando comparado com o trabalhar no turno diurno. Lemos e colaboradores (2009) constataram maior prevalência destes sintomas nos últimos doze meses na coluna vertebral ao analisar motoristas de caminhão. Em uma revisão sobre distúrbios musculoesqueléticos em enfermeiras foi verificada maior prevalência destes distúrbios na coluna lombar, seguida dos ombros e pescoço, sendo que a maioria dos estudos avaliou a ocorrência destes distúrbios nos últimos 12 meses (Davis & Kotowski, 2015).

Por outro lado, em nosso estudo também foi verificado a prevalência de sintomas musculoesqueléticos na última semana entre os trabalhadores, sendo maior na região do tronco nos trabalhadores noturnos (20,9%) comparados com os diurnos (7,1%). A análise de OR demonstrou que o Grupo Noturno possui 3,43 vezes mais chances de relatar queixas na região do tronco nos últimos sete dias comparado com o Grupo Diurno.

Por outro lado, não foi observada diferença significativa entre os trabalhadores dos turnos de trabalho quanto às queixas dos sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses e nos últimos 7 dias ao agrupar as regiões corporais. Entretanto, Lemos (2009) encontrou maior queixa de sintomas osteomusculares em trabalhadores irregulares (motoristas de caminhão) (60,2%) do que em trabalhadores diurnos (39,8%) em relação ao último ano.

Os trabalhadores do turno noturno foram os que mais relacionaram estes sintomas osteomusculares com o trabalho quando comparados com os trabalhadores diurnos (40,3% e 21,4%, respectivamente) nos últimos 12 meses e (20,9% e 7,1% respectivamente) nos últimos 7 dias. Entretanto, não houve diferença entre os grupos diurnos e noturno na busca de profissionais da área da saúde devido a estas queixas osteomusculares e nem em relação à interferência destas nas atividades normais do dia a dia.

Em resumo, os trabalhadores noturnos apresentaram prevalências maiores que os do diurno quando os sintomas osteomusculares foram analisados por região do corpo, mas essa diferença desapareceu quando os sintomas foram analisados juntos, sugerindo que a prevalência maior de sintomas nos trabalhadores noturnos não é preponderante no corpo todo. Contudo, é interessante observar que praticamente o dobro de trabalhadores noturnos, quando comparados com os diurnos, relacionou os sintomas osteomusculares à atividade de trabalho.

O presente estudo também verificou a presença de dor ao longo das 24 horas entre os trabalhadores do turno diurno, trabalhadores do turno noturno e estes últimos em período de férias. Entretanto, não foi encontrado um padrão circadiano na dor em nenhum dos três grupos e nem quando divididos nas situações de trabalho.

Esta ausência de ritmicidade circadiana pode ser explicada pelas evidências que demonstram a presença de variação da dor durante às 24 horas do dia, entretanto, cada doença apresenta um horário característico de dor. Em uma revisão elaborada por Smolensky e colaboradores (2015) são apresentados picos de dor para várias doenças: câncer (pico às 18:00 horas), cárie dentária (pico das 03:00 às 07:00 horas), pós-cirúrgico dentário (pico das 04:00 às 06:00 horas), câncer ginecológico (pico das 04:00 às 08:00 horas), dor lombar ciática (em 65% obtiveram pico bem tarde da noite da noite

e 20% obtiveram pico de manhã, estenose espinhal (piora de madrugada), espasmo muscular em consequência à esclerose múltipla (ocorrência noturna), fibromialgia (pico de manhã), síndrome do túnel do carpo (em 43% piora durante a noite), neuropatia diabética (exacerbação noturna), úlcera do pé diabético (pico durante o dia, quando em pé ou andando e à noite quando em posição supina). Segundo esses autores, a intensidade da dor de uma grande variedade de doenças aumenta durante à noite, o que pode perturbar o sono noturno ou a eficiência do trabalho de quem está acordado à noite.

Por outro lado, a intensidade da dor variou entre os três grupos sendo menor no Grupo Noturno-Férias e maior no Grupo Noturno. Estes resultados demonstram que trabalhadores noturnos relataram maior dor que os trabalhadores diurnos e que estas sensações diminuem muito durante as férias.

Harkness e colegas (2004) em uma coorte analisando trabalhadores recém-contratados e acompanhados por até 24 meses, encontraram uma relação significativa entre o trabalho monótono e o aumento do risco de novos casos de dor generalizada. Outros estudos associam a fadiga com o aumento da dor, sintomas depressivos e ansiedade (Bültmann et al., 2002; Strine & Chapman, 2005). Miró e colegas (2011) demonstraram que a má qualidade do sono mediou a relação da dor com ansiedade e depressão, sugerindo que a dor afeta o sono, o que, por sua vez, tem implicações negativas para a saúde mental.

A dor pode ser um sintoma da inflamação (Alberts et al., 2002). Algumas doenças inflamatórias como a artrite reumatóide demonstram piora dos sintomas durante a madrugada e início da manhã (Yoshida et al., 2014).

A presença de doenças ou até mesmo apenas a presença de queixas de sintomas ou dores é uma das causas do absenteísmo ao trabalho, causando altos custos

financeiros (Goetzel et al., 2004; Winefield et al., 2010). Junto com o absentismo, outra área chave que influencia na produtividade e custo de uma empresa é o presenteísmo (Pomaki et al., 2012). Presenteísmo ocorre quando empregados doentes continuam a participar do trabalho, ao invés de estarem ausentes, resultando em consequências negativas para a produtividade (Flores-Sandí, 2006). Um fator que contribui para o presenteísmo é o trabalhar com dor, que também é um fator de risco para diminuição da capacidade e queda do trabalho (Lindegard et al., 2014). Estima-se que o presenteísmo seja mais dispendioso do que o absentismo (Sanderson & Andrews, 2006). Portanto, é importante a compreensão da relação entre os fatores físicos (como a lesão) e fatores psicológicos (tais como angústia) de trabalhadores dentro das empresas que necessitam de alta demanda para o desenvolvimento de programas de prevenção de lesões e diminuição de queixas de dor para o objetivo final da melhor qualidade de execução do trabalho e consequente desempenho no trabalho.

Como a inflamação está presente em muitas doenças, sendo a dor um sintoma comum da inflamação, é plausível supor que a mudança na modulação das citocinas inflamatórias possa interferir em uma gama de processos fisiológicos, principalmente relacionadas ao sistema imunológico, que por sua vez, interferem na resposta de proteção do corpo contra a instalação de dor, fadiga e, mais posteriormente, de morbidades. Tais alterações imunológicas e inflamatórias podem ser o mecanismo comum para a miríade de efeitos negativos na saúde dos trabalhadores em turnos.

O presente estudo avaliou o impacto do turno noturno de trabalho no ritmo circadiano das citocinas inflamatórias dos trabalhadores. A concentração da citocina IL-1 β não apresentou ritmicidade circadiana para os três grupos, nem em Dia de Trabalho e nem em Dia de Folga. Entretanto, quando estes dados foram agrupados representando toda a semana, os trabalhadores do turno diurno demonstraram ritmo circadiano com

acrofase às 07:54 horas. Quando analisados os dados controlados em laboratório com a fase de sono dos voluntários ocorrendo durante a noite, esta citocina não apresentou ritmicidade circadiana na saliva e nem no sangue. Estes resultados nos demonstram que a IL-1 β não apresenta ritmo circadiano em indivíduos saudáveis.

Por outro lado, a citocina IL-6 apresentou ritmo nas 24 horas do dia nos três grupos em algumas situações de trabalho. O Grupo Diurno não apresentou ritmicidade em Dia de Trabalho, mas em Dia de Folga e agrupado para a semana a curva apresentou uma forma sinusoidal confirmando a presença de ritmo circadiano. Já o Grupo Noturno, apresentou ritmo com amplitude diferente de zero para os dados da IL-6 no Dia de Folga e nos dados correspondentes a semana. Estes dois grupos, Diurno e Noturno, em Dia de Trabalho apresentaram suas acrofases no início do dia em horários similares. Em Dia de Folga, as acrofases destes dois grupos ocorreram em momentos mais cedo na madrugada. Durante as férias dos trabalhadores noturnos o padrão rítmico se manteve em dia correspondente ao Dia de Trabalho, se perdendo nos dias de folga e nos dados correspondentes à semana toda. Estes resultados indicam que os ritmos circadianos da IL-6 dos trabalhadores de ambos os turnos são similares, não havendo um ajuste destes ritmos com os padrões de variação do ciclo vigília-sono dos trabalhadores noturnos. Quando analisados os dados controlados em laboratório com a fase de sono dos voluntários ocorrendo durante a noite, esta citocina IL-6 também apresentou ritmicidade circadiana na saliva e no sangue com acrofases ocorrendo em momento similar à noite. Estes resultados nos demonstram que a IL-6 apresenta ritmo circadiano em indivíduos saudáveis.

Muitas funções e parâmetros do sistema imunológico já foram descritos como sendo dependentes da hora do dia como, por exemplo, as concentrações de citocinas (Gudewill et al., 1992; Young et al., 1995; Born et al., 1997; Redwine et al., 2000).

Ritmos circadianos que apresentam seu máximo durante a noite e início da manhã incluem: o número de linfócitos T CD4+ circulantes e a razão das células T CD4+/CD8+ (Miyawaki et al., 1984), concentrações séricas das interleucinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α (Gudewill et al., 1992; Petrovsky et al., 1998; Pandi-Perumal et al., 2006), o índice fagocitário (Melchart et al., 1992). O pico de linfócitos circulantes e a produção de citocinas no sangue foram sincrônicos.

Desta forma, os resultados da presença de ritmicidade da IL-6 do presente estudo estão de acordo com a literatura, com as acrofases dos ritmos desta citocina para os trabalhadores diurnos ocorrendo de noite, início da manhã. Por outro lado, para os trabalhadores noturnos não ocorreu a inversão do ritmo desta citocina devido a inversão do ciclo vigília-sono, sinalizando a perda da ordem temporal interna.

Contudo, provavelmente outros fatores influenciaram a ausência de ritmo da IL-1 β nos trabalhadores noturnos e estes em férias. A perda de ritmicidade nestes dois grupos sugere a dessincronização desta citocina, mas os dados do presente estudo não permitem determinar quais fatores influenciaram na ausência desta ritmicidade da IL-1 β , que não ocorreu com a IL-6. Embora sem significância, há uma tendência dos trabalhadores noturnos apresentarem o pico da concentração desta variável de madrugada e início da manhã, para ambos os trabalhadores diurnos e noturnos em período de férias, os quais tiveram sua fase de sono realizada durante a noite. Além disso, houve também uma tendência dos trabalhadores noturnos atrasarem o pico da concentração da IL-1 β , uma vez que apresentaram o pico 1 a 2 horas mais tarde que os trabalhadores diurnos, que pode ser devido à ocorrência mais tarde do sono.

Não há na literatura, no nosso conhecimento, outro estudo que tenha comparado o ritmo das citocinas IL-1 β e IL-6 entre trabalhadores diurnos e noturnos ao longo de 24 horas. Em estudos prévios sobre a influência do trabalho em turnos em marcadores da

inflamação foram realizadas apenas uma coleta (Lavie & Lavie, 2007; Puttonen et al., 2011; Sookoian et al., 2007; Van Mark et al., 2010) ou duas coletas amostrais (Beilin et al., 2006; Copertaro et al., 2011; Khosro et al., 2011; Matejovic et al., 2011), o que não permite avaliar a concentração de citocinas ao longo das 24 horas do dia.

No presente estudo, as acrofases da citocina IL-6 dos trabalhadores noturnos ocorreram em horário similar aos trabalhadores diurnos, sugerindo que o trabalho noturno e a consequente alteração do ciclo vigília-sono não influenciou no comportamento cíclico desta variável.

Diversos estudos sugerem que a reatividade imunológica elevada coincidindo com o nadir do cortisol plasmático levaria à exacerbação durante a noite ou no início da manhã de sintomas de algumas doenças crônicas inflamatórias, como a artrite reumatóide e asma (Harkness et al., 1982; Martin et al., 1991). No presente estudo a dor não apresentou ritmicidade circadiana para nenhum dos três grupos.

Ao verificar o impacto do trabalho noturno na concentração das citocinas na análise da semana incluindo dias de trabalho e de folga, não houve diferença entre os três grupos em relação à IL-1 β . Todavia, os trabalhadores noturnos em período de férias secretaram maiores concentrações de IL-1 β quando estavam em dia correspondente ao Dia de Folga comparado com Dia de Trabalho. Além disso, estas concentrações do Dia de Folga do Grupo Noturno-Férias também foram maiores que as do Grupo Noturno nos mesmos dias. Estes resultados sugerem que o Dia de Folga e as férias levaram ao maior aumento da secreção desta citocina. Entretanto, estes resultados não podem ser explicados pela duração do sono, visto que no presente estudo, não houve diferença estatística em relação a esta variável entre as situações de trabalho do Grupo Noturno-Férias e nem no Dia de Folga entre o Grupo Noturno com o Noturno-Férias. Por outro lado, a hipótese do estudo era que durante as férias e Dia de Folga dos trabalhadores

noturnos as concentrações das citocinas, incluindo a IL-1 β , fossem menores, visto o esperado aumento da melatonina nestes períodos de férias e de folga, por ter este hormônio efeito antiinflamatório (Pohanka, 2013).

O estudo de Beilin e colegas (2006) não observou influência do trabalho em turnos na produção de IL-1 β . Copertaro e colaboradores (2011) encontraram menores concentrações desta citocina nos trabalhadores em turnos, quando comparados com os trabalhadores diurnos. Entretanto, após um ano esta diferença não foi mais observada. Os autores sugeriram que as alterações das citocinas podem não ser estáveis ao longo do tempo e que outros fatores podem influenciar no controle das concentrações das mesmas. Desta forma, os resultados obtidos neste estudo em relação às concentrações da IL-1 β nos trabalhadores noturnos estão de acordo com a literatura.

Por outro lado, os trabalhadores do turno noturno em período de trabalho apresentaram maior secreção de citocina IL-6 ao longo da semana, comparados com os trabalhadores do turno diurno. Estar de férias não influenciou a secreção desta citocina. Alguns estudos, em concordância com o atual, também encontraram concentrações aumentadas da citocina IL-6 em trabalhadores em turnos (Beilin et al., 2006; Khosro et al., 2011). Contudo, outros estudos não demonstraram diferenças na secreção da IL-6 associadas ao trabalho em turnos (Matejovic et al., 2011; Van Mark et al., 2010). Apesar dos dados conflitantes da literatura, o resultado encontrado no presente estudo em relação à concentração da IL-6 maior no Grupo Noturno está em concordância com a hipótese proposta.

Já é consenso na literatura que a concentração plasmática de glicocorticóides com valor supra-fisiológico inibe a produção de citocinas (Kelso & Munck, 1984; Ray et al., 1990; Rothewell, 1991). No presente estudo, as concentrações do cortisol dos trabalhadores noturnos apresentaram valores menores que os trabalhadores diurnos,

podendo explicar parcialmente o aumento da IL-6 no Grupo Noturno. Além disso, a menor concentração de melatonina encontrada nos trabalhadores do turno noturno pode ter sido outro fator importante que diminuiu a concentração desta citocina inflamatória, visto o efeito antiinflamatório deste hormônio (Pohanka, 2013).

Nos últimos 20 anos, as evidências demonstraram que as oscilações circadianas dos componentes do sistema imunológico são um regulador integral que tem o potencial para impactar no desenvolvimento de doenças e nos tratamentos (Lange et al., 2010; Arjona et al., 2012). Estes achados reforçam a importância da expressão circadiana dos componentes do sistema imunológico para o aparecimento de doenças inflamatórias (Keller et al., 2009; Silver et al., 2012).

Os estudos ressaltam o fato de que não apenas a duração do sono como a qualidade do sono afetam o sistema inflamatório (Kapsimalis et al., 2005; Opp, 2005). Estudos demonstraram que a privação do sono em humanos saudáveis pode resultar no aumento do sistema de defesa não específico (Dinges et al., 1994; Irwin et al., 1996; Born et al., 1997), o que foi corroborado no presente estudo pelas concentrações observadas de IL-6. Concomitantemente, os estudos indicam que a privação do sono causa alterações na inflamação, assim como, a indução da resposta inflamatória pode alterar a qualidade e quantidade de sono (Späth-Schwalbe et al., 1998; Vgontzas et al., 2004; Opp, 2005).

Além disso, estudos demonstram que mesmo um baixo grau de inflamação crônica é caracterizado por um aumento de duas a três vezes nas concentrações sistêmicas de citocinas, tais como TNF- α , IL-6 e Proteína C Reativa (PCR) (Petersen & Pedersen, 2005), já que as concentrações de citocinas são os sinais para a tomada de decisão das células sobre as respostas específicas apropriadas (Mesquita Jr et al., 2010). São os macrófagos ativados nos tecidos inflamados que liberam as citocinas que

sinalizam o *feedback* das respostas dos leucócitos, principalmente os macrófagos e neutrófilos, à inflamação. Em seguida, ativam os próprios macrófagos a realizarem a fagocitose de forma mais eficiente. Desta forma, as citocinas IL-1 e IL-6, utilizadas neste estudo, são consideradas pró-inflamatórias e mediadoras da imunidade inata (Bazan et al., 1996). Dessa forma, suas concentrações têm sido largamente utilizadas na literatura como marcadores do sistema imunológico e de prognóstico. Estas citocinas aumentam sua concentração tanto na presença de processo inflamatório local como sistêmico (Mountz et al., 2011).

Mais especificamente, a IL-6 é uma citocina com múltiplas funções, influenciando nas respostas imunes antígeno-específico e respostas inflamatórias, sendo um dos maiores mediadores da fase aguda da inflamação. Esta citocina estimula a produção de proteínas da fase aguda da inflamação nos hepatócitos e a atração de eosinófilos para o local da inflamação (Heinrich et al., 1990). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove maturação e ativação de neutrófilos, maturação de macrófagos e diferenciação de linfócitos T citotóxicos em células NK. Além disso, ativa astrócitos e micróglia, e regula a expressão de neuropeptídeos após lesão neuronal, contribuindo para sua regeneração (Curfs et al., 1997; Lin et al., 2000).

A IL-1 β também produz substância-P (SP), óxido nítrico (ativando enzima óxido nítrico sintase) e moléculas de adesão endotelial. Tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (Zhang, 2007). Atualmente, descobriu-se que IL-1 β se expressa em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal (Lin et al., 2000; Zhang, 2007), o que pode estar envolvido na associação desta citocina com o aumento de sintomas de dor. No presente estudo as concentrações desta citocina foram similares entre os grupos Diurno e Noturno, assim como a presença de dor e da maioria das queixas de sintomas osteomusculares.

Enquanto a dessincronização rítmica potencializa o aparecimento de doenças, a sincronização da atividade com a fase clara do dia, para humanos, potencializa o sistema imunológico a responder aos antígenos, como acontece em unidades de terapia intensiva, onde se aplicam padrões de iluminação diários, melhorando a recuperação dos pacientes sépticos (Drouot et al., 2008). Neste sentido, há consenso entre pesquisadores acerca da influência circadiana no desenvolvimento de doenças e na recuperação das mesmas.

As consequências negativas na saúde do trabalhador em turnos, principalmente do turno noturno, têm se tornado uma preocupação progressiva na área da Saúde Pública, visto a sociedade ter se transformado em “Sociedade 24 horas” em todo o mundo (Moreno et al., 2003).

Não estão bem estabelecidos quais são os mecanismos patofisiológicos que levam o trabalho em turnos a ocasionar prejuízos à saúde. Entretanto, alguns fatores têm sido citados por diversos estudos: 1- dessincronização circadiana; 2- privação de sono; 3- supressão da melatonina pela exposição à luz durante o turno noturno (Smith & Eastman, 2012), sendo o principal deles a dessincronização circadiana das funções rítmicas (Arendt, 2010).

Apesar destes mecanismos ainda não estarem totalmente claros, é importante notar que a inflamação é um fator de risco em comum compartilhado por muitas dessas patologias. No presente estudo encontramos a presença destes três fatores, incluindo a presença de maior inflamação nos trabalhadores noturnos, demonstrando as consequências negativas para os sistemas corporais que o turno noturno de trabalho ocasiona, o que a longo prazo pode se transformar em patologias crônicas.

A regulação circadiana da inflamação pelo sistema imunológico pode ser a base das patologias associadas à dessincronização circadiana, como ocorre em trabalhadores em turnos (Ganz, 2012; Mavroudis et al., 2012; Ali et al., 2013; Depner et al., 2014).

8 CONCLUSÃO

No presente estudo verificou-se que os trabalhadores noturnos estavam com seus ritmos biológicos dessincronizados, além de apresentarem privação parcial de sono. Em comparação com os trabalhadores diurnos, os trabalhadores noturnos apresentaram menor concentração de 6-sulfatoximelatonina durante o sono principal, menor concentração de cortisol, maior intensidade de dor, maior prevalência de sintomas osteomusculares nos últimos 12 meses e última semana e presença de maior inflamação sistêmica verificada pelo aumento da concentração da citocina IL-6. Esses resultados evidenciam as consequências negativas na saúde que o turno noturno de trabalho pode ocasionar. O perfil de adoecimento observado entre os trabalhadores noturnos pode se agravar com o aumento dos anos de trabalho neste turno, possibilitando o aparecimento de patologias crônicas.

Por outro lado, no período de férias monitorado nos trabalhadores noturnos observou-se aumento da duração do sono principal em dia correspondente ao Dia de Trabalho e ao longo da semana; aumento da secreção de melatonina medida pela 6-sulfatoximelatonina, diminuição da sonolência, diminuição da fadiga, diminuição da dor no total da semana; e diminuição da concentração de IL-1 β em Dia de Folga em comparação com esses mesmos trabalhadores em período de trabalho.

O Dia de Folga foi benéfico para o aumento da duração de sono, diminuição da fadiga nos trabalhadores noturnos e diminuição de IL-1 β nestes trabalhadores noturnos em férias. Quando os dados foram agrupados contendo todos os grupos, a folga proporcionou sono principal e cochilos com durações maiores, maior secreção de 6-sulfatoximelatonina, menor sonolência e menor fadiga.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo tem como limitação o seu desenho que foi com delineamento transversal, o que não permitiu a análise de relação causal entre as variáveis analisadas. Além disso, outro aspecto do desenho de estudo foram as coletas de dados em apenas um dia de trabalho e um dia de folga, o que pode ter atrapalhado a detecção de diferenças estatísticas entre os grupos e o padrão de ritmicidade das variáveis nas situações de trabalho (dia de trabalho e dia de folga). A escolha de apenas dois dias foi devido ao alto custo dos kits de ELISA para análise das variáveis. Como as coletas ocorreram de três em três horas, da hora de acordar até a hora de dormir, ocasionando de 6 a 5 coletas diárias por trabalhador participante, a programação da compra dos kits foi realizada para 540 amostras totais de saliva e 90 amostras urinárias. Estes valores resultaram em 7 kits por variável (melatonina, cortisol, IL-1 β e IL-6) para as amostras salivares e 2 kits para a variável 6-sulfatoximetatonina urinária. Desta forma, foram comprados 30 kits para as análises laboratoriais. O alto custo desta pesquisa impossibilitou o aumento do número de dias de coletas salivares e urinárias.

Outra limitação do estudo foi a ausência do grupo de trabalhadores diurnos no período de férias para que fosse possível a comparação das consequências das férias entre os trabalhadores do turno noturno e turno diurno. Esta decisão foi tomada pelo mesmo motivo citado no parágrafo anterior, relacionado com o auxílio financeiro.

Como o estudo foi realizado apenas com homens jovens, os resultados não podem ser extrapolados para mulheres e adultos mais velhos e idosos. Além disso, também foi realizado com trabalhadores com pequeno tempo de trabalho no turno noturno ($5,7 \pm 5,6$ anos), o que não se pôde concluir sobre as consequências a longo prazo na saúde do trabalhador noturno.

Outra limitação do presente estudo foi em relação ao método de avaliação do sono pela actimetria e protocolo de atividades diárias que possuem suas limitações em relação à polissonografia. Desta forma, a ausência de diferenças entre os parâmetros do sono dos trabalhadores do turno diurno com os do noturno, pode ser devido ao método de avaliação.

10 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Abad. Associação Brasileira de Atacadistas e Distribuidores de Produtos Industrializados. [Acesso em 20 de agosto 2011]. Disponível em <http://www.abad.com.br/>

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 7^a ed., Rio de Janeiro, Elsevier; 2012. 560 p.

Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H, Reiter Rj Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J. Pineal Res.* 2001 March 30 (2): 65–74.

Åkerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci.* 1990 May;52(1-20):29-37.

Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occupational Medicine.* 2003; 53:89–94.

Albers HE, Ferris CF. Neuropeptide Y: role in light-dark cycle entrainment of hamster circadian rhythms. *Neurosci.Lett.* 1984;50: 163-168.

Ali T, Choe J, Awab A, Wagner TL, Orr WC. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 28;19(48):9231-9.

Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(Supl I):33-9.

Ambulatory Monitoring, INC. 2001. Action-W version 2.3.01[Computer program manual]. Ardsley, NY USA: Ambulatory Monitoring, Inc. (800) 341-0066. Fax:(914) 693-6604.

Angeli A, Gatti G, Sartori ML, Masera RG. Chronobiological aspects of the neuroendocrine-immune network: Regulation of human natural killer NK cell activity as a model. *Chronobiologia.* 1992;19:93-110.

Anokhin PK. *Biological Roots of the conditioned reflex and its role in adaptive behavior*. Oxford:Pergamon Press; 1974. p. 1-24.

Antonopoulou M, Ekdahl C, Sgantzios M, Antonakis N, Lionis C. Translation and standardisation into Greek of the standardised general Nordic questionnaire for the musculoskeletal symptoms. *Eur J Gen Pract.* 2004 Mar;10(1):33-4.

Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. *J Clin Invest.* 1991;88:1445-1451.

Arendt J. Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond).* 2010 Jan;60(1):10-20. doi: 10.1093/occmed/kqp162. Review.

Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):21-37. Review

Ariens-Kappers, J. The development, topographical relations and innervation of the epiphysis cerebri in the albino rat. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 1960; 52, 163-215.

Arjona A, Sarkar DK. Circadian oscillations of clock genes, cytolytic factors, and cytokines in rat NK cells. *J Immunol.* 2005;174:7618–7624.

- Arjona A, Sarkar DK. The circadian gene mPer2 regulates the daily rhythm of IFN- γ . *J. Interferon Cytokine Res.* 2006; 26: 645–649.
- Arjona A, Silver AC, Walker WE, Fikrig E. Immunity's fourth dimension: approaching the circadian-immune connection. *Trends Immunol.* 2012 Dec;33(12):607-12. doi: 10.1016/j.it.2012.08.007. Epub 2012 Sep 20.
- Arushanian EB, Beĭer EV (2002). [Immunotropic properties of pineal melatonin]. *Eksp Klin Farmakol* (in Russian) 2002 Sep-Oct;65(5):73-80.
- Aschoff J. Die 24-Stunden-Periodik der Maus unter konstanten Umweltbedingungen. *Naturwissenschaften*, 1951;38: 506-507.
- Atkinson G, Fullick S, Grindey C, Maclaren D. Exercise, energy balance and the shift worker. *Sports Med.* 2008;38(8):671-85.
- Auvil-Novak SE, Novak RD, El Sanadi N. Twenty-four-hour pattern in emergency department presentation for sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Chronobiol Int.* 1996; 13:449–56.
- Balas MC, Scott LD, Rogers AE. Frequency and type of errors and near errors reported by critical care nurses. *Can J Nurs Res.* 2006 Jun;38(2):24-41.
- Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell.* 1998 Jun 12;93(6):929-37.
- Barrett P, Bolborea M. Molecular pathways involved in seasonal body weight and reproductive responses governed by melatonin. *J Pineal Res.* 2012 May;52(4):376-88. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00963.x. Epub 2011 Oct 21.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3338-42.
- Bazann FJ, Timans JC, Kastelein RA. A newly defined interleukin-1? *Nature* 15 February 1996;379, 591.
- Beauchamp D, Labrecque G. Chronobiology and chronotoxicology of antibiotics and aminoglycosides. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:896–903.
- Beilin B, Greenfeld K, Abiri N, Yardeni IZ, Bessler H, Ben-Eliyahu S. Anesthesiologists at work: an increase in pro-inflammatory and Th2 cytokine production, and alterations in proliferative immune responses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Nov;50(10):1223-8.
- Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 2:II/26-30. Review.
- Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012 Jan;463(1):121-37. doi: 10.1007/s00424-011-1044-0. Epub 2011 Nov 10. Review.
- Bhatti P, Mirick DK, Davis S. The impact of chronotype on melatonin levels among shift workers. *Occup Environ Med.* 2014 Mar;71(3):195-200. doi: 10.1136/oemed-2013-101730. Epub 2014 Jan 7.
- Bluthé RM, Walter V, Parnet P, Layé S, Lestage J, Verrier D, Poole S, Stenning BE, Kelley KW, Dantzer R. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III.* 1994 Jun;317(6):499-503.

- Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999 Apr;25(2):85-99.
- Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature*. 1996 Feb 8;379(6565):540-2.
- Bojkowski CJ, Arendt J. Annual changes in 6-sulphatoxymelatonin excretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988 Apr;117(4):470-6.
- Borg G. Borg's Perceived Exertion and Pain Scale. United States: Human Kinetics, 1998.
- Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997;158: 4454–4464.
- Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, Heine M, Dame C, Kramer A, Herzel H. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One*. 2009;4(3):e4882. doi: 10.1371/journal.pone.0004882. Epub 2009 Mar 16.
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/MS/CNS, de 10 de outubro de 1996. [Acesso em 09 jun 2011]. Disponível em http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/legislacao/arquivo/Resolucao_196_de_10_10_1996.pdf
- Braz S, Neumann BRB, Tufik S. Evaluation of sleep disorders: elaboration and validation of a questionnaire. *Rev ABP-APL* 1987; 9: 9-14.
- Bruce A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walters P. *Molecular Biology of the Cell*; Fourth Edition. New York and London: Garland Science, 2002.
- Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2(7): 521-6.
- Bültmann U, Kant I, Kasl SV, Beurskens AJ, van den Brandt PA. Fatigue and psychological distress in the working population: psychometrics, prevalence, and correlates. *J Psychosom Res* 2002;52:445 e 52.
- Buscemi N, Vandermeer B, Pandya R, Hooton N, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Vohra S, Klassen T. Melatonin for treatment of sleep disorders. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004 Nov;(108):1-7. Review.
- Canuto R, Pattussi MP, Macagnan JB, Henn RL, Olinto MT. Sleep deprivation and obesity in shift workers in southern Brazil. *Public Health Nutr*. 2014 Nov;17(11):2619-23. Epub 2013 Oct 29.
- Cardinali DP, Esquifino AI. Circadian disorganization in experimental arthritis. *Neurosignals*. 2003 Nov-Dec;12(6):267-82. Review.
- Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005 Jul;27(2):189-200. Review.
- Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006 May;7(5):423-31.
- Castanon-Cervantes O, Wu M, Ehlen JC, Paul K, Gamble KL, Johnson RL, Besing RC, Menaker M, Gewirtz AT, Davidson AJ. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. *J Immunol*. 2010 Nov 15;185(10):5796-805. doi: 10.4049/jimmunol.1001026. Epub 2010 Oct 13.

- Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014 May;56(4):371-81.
- Coelho FMR, Sawada NO. A fadiga nos pacientes com câncer de laringe/ Fatigue in patients with laryngeal cancer/ La fatiga en pacientes con cáncer de laringe. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 1999 Dec 7(5): 103-108, ND.
- Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep.* 1992 Oct;15(5):461-9.
- Coller BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:658–70.
- Colwell CS. Linking activity and molecular oscillations in the SCN. *Nat Rev Neurosc.* 2011 12(10): 553-569.
- Coogan AN, Wyse CA. Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Res.* 2008 Sep 26;1232:104-12. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.087. Epub 2008 Jul 30.
- Copertaro A, Bracci M, Gesuita R, Carle F, Amati M, Baldassari M, Mocchegiani E, Santarelli L. Influence of shift-work on selected immune variables in nurses. *Ind Health.* 2011;49(5):597-604. Epub 2011 Aug 1.
- Costa G. Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med.* 2003;v.53, p. 83-88.
- Costa G. The impact of shift and night work on health. *Appl Ergon* 1996;27:9 – 16.
- Crispim CA, Padilha HG, Zimberg IZ, Waterhouse J, Dattilo M, Tufik S, De Mello MT. Adipokine levels are altered by shiftwork: a preliminary study. *Chronobiol Int.* 2012 Jun;29(5):587-94
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):742-80. Review.
- Cutolo M, Serio M, Craviotto C, Pizzorni C, Sulli A. Circadian rhythms in RA. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:593–596.
- Cutolo M. Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:312–8.
- Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Recent Prog Horm Res.* 1999;54:97-130; discussion 130-2. Review.
- Daan S, Colin S, Pittendrigh A. Functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of comparative physiology* 1976, Vol 106, Issue 3, pp 253-266.
- Damiola F, Le Minh 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 Dec 1;14(23):2950-61.
- Dantzer R Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Mar;933:222-34.
- Dardente H, Cermakian N. Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int.* 2007;24(2):195-213. Review.
- Das B, Gangopadhyay S. Prevalence of musculoskeletal disorders and physiological stress among adult, male potato cultivators of west bengal, India. *Asia Pac J Public*

- Health. 2015. Mar;27(2):NP1669-82. doi: 10.1177/1010539511421808. Epub 2012 Jan 13.
- Davis KG, Kotowski SE. Prevalence of Musculoskeletal Disorders for Nurses in Hospitals, Long-Term Care Facilities, and Home Health Care: A Comprehensive Review. *Hum Factors*. 2015 Apr 21.
- De Barros EN, Alexandre NM. Cross-cultural adaptation of the Nordic musculoskeletal questionnaire. *Int Nurs Rev*. 2003 Jun;50(2):101-8.
- Depner CM, Stothard ER, Wright KP JR. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep*. 2014 Jul;14(7):507. Review.
- Dhand R, Sohal H. Good sleep, bad sleep! The role of daytime naps in healthy adults. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Nov;12(6):379-82.
- Diaconu CC, Neagu AI, Lungu R, Tardei G, Alexiu I, Bleotu C, Economescu MC, Bumbăcea RS, Pele I, Bumbăcea D. Plasticity of regulatory T cells under cytokine pressure. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2010 Oct-Dec;69(4):190-6. Review.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:517-49. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821. Review.
- Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009; 200:3–22.
- Dijk DJ, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *J Biol Rhythms*. 2005 Aug;20(4):279-90.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Sangue*. 1989;87(6):2095-2147.
- Dinges DF, Douglas SD, Zaugg L, Campbell DE, McMann JM, Whitehouse WG, Orne EC, Kapoor SC, Icaza E, Orne MT. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. *J Clin Invest*. 1994 May;93(5):1930-9.
- Dinges DF, Orne MT, Whitehouse WG, Orne EC. Temporal placement of a nap for alertness: Contributions of circa-dian phase and prior wakefulness. *Sleep*. 1987;10:313–329.
- Dochi M, Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Nogawa K. Shift work is a risk factor for increased total cholesterol level: a 14-year prospective cohort study in 6886 maleworkers. *Occup Environ Med*. 2009 Sep;66(9):592-7.
- Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004; 27: 1453–1462.
- Drouot X, Cabello B, P, Brochard L. Sleep in the intensive care unit. *Sleep Med Rev*. 2008 Oct;12(5):391-403. Epub 2008 May 23.
- Duffield GE, Best JD, Meurers BH, Bittner A, Loros JJ, Dunlap JC. Circadian programs of transcriptional activation, signaling, and protein turnover revealed by microarray analysis of mammalian cells. *Curr Biol* 2002; 12(7):551 – 557.

- Duffield GE. DNA microarray analyses of circadian timing: the genomic basis of biological time. *Journal of Neuroend.* 2003; 15: 991-1002.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000; 52:595-638.
- Esquifino AI, Selgas LL, Arce AA, Maggiore VD, Cardinali DP. Twenty-four-hour rhythms in immune responses in rat submaxillary lymph nodes and spleen: effect of cyclosporine. *Brain Behav Immun.* 1996;10:92-102.
- Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int.* 2009 Apr;26(3):544-59.
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods* 2009;41 (4), 1149-1160.
- Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN. The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun.* 2001;3:188-99. Review.
- Fernandes G, Halberg F, Yunis EJ, Good RA. Circadian rhythmic plaque-forming cell response of spleens from mice immunized with Srbc. *J Immunol.* 1976;117:962-966.
- Fernandez-Botran R, Miller JJ, Burns VE, Newton TL. Correlations among inflammatory markers in plasma, saliva and oral mucosal transudate in post-menopausal women with past intimate partner violence. *Brain Behav Immun.* 2011 Feb;25(2):314-21. doi: 10.1016/j.bbi.2010.09.023. Epub 2010 Oct 1.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol.* 2007 Feb;147(2):227-35.
- Field MD, Maywood ES, O'Brien JA, Weaver DR, Reppert SM, Hastings MH. Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms. *Neuron.* 2000 Feb;25(2):437-47.
- Filipski E, Lévi F. Circadian disruption in experimental cancer processes. *Integr Cancer Ther.* 2009 Dec;8(4):298-302. doi: 10.1177/1534735409352085.
- Fischer FM, Hofmeister VA, Scatena JC, Bruni AC. Reorganização do trabalho em turnos na companhia do metropolitano de São Paulo. In: Congresso da Associação Nacional de Medicina do Trabalho, Anais, 1987. v. 2, pp. 677-692, Florianópolis: Associação Nacional de Medicina do Trabalho.
- Flo E, Pallesen S, Åkerstedt T, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B. Shift-related sleep problems vary according to work schedule. *Occup Environ Med.* 2013 Apr;70(4):238-45. doi: 10.1136/oemed-2012-101091. Epub 2013 Jan 23.
- Flores-Sandí G. Presentismo: potencialidad em accidentes de salud. *Acta méd. Costarric.*, 2006; 48(1):30-34.
- Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiol Int.* 2008 Apr;25(2):215-24. Review.
- Fossiez F. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6): 2593-2603.

- Frey DJ, Fleshner M, Wright KP Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun.* 2007 Nov;21(8):1050-7. Epub 2007 May 23.
- Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J, Schibler U. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma.* 2004 Sep;113(3):103-12. Epub 2004 Aug 3. Review.
- Ganz FD. Sleep and immune function. *Crit Care Nurse.* 2012 Apr;32(2):e19-25.
- Garde AH, Hansen AM, Hansen J. Sleep length and quality, sleepiness and urinary melatonin among healthy Danish nurses with shift work during work and leisure time. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:1219 – 28.
- Gaspar S, Moreno C, Menna-Barreto L. Os Plantões Médicos, O Sono E A Ritmicidade Biológica. *Rev Ass Med Brasil* 1998; 44(3): 239-45.
- Gatti G, Orlandi F, Masera R, Sartori ML, Dogliotti L, Angeli A. Effect in vitro of breast cyst fluid on the spontaneous and lymphokine-inducible natural killer cell activity of patients with gross cystic disease of the breast. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;586:213-7.
- Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, Takahashi JS Weitz CJ. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998;280: 1564-1569.
- Geukes M, Van Aalst MP, Nauta MC, Oosterhof H. The impact of menopausal symptoms on work ability. *Menopause.* 2011 Oct 7.
- Gherzi R, Martinelli S, Richeldi A, Clerici P, Grazioli P, Gobba FM. The Italian version of Nordic Musculoskeletal Standardized Questionnaire. *G Ital Med Lav Ergon.* 2007 Jul-Sep;29(3 Suppl):564-6. Italian.
- Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, Hawkins K, Wang S, Lynch W. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med* 2004;46:398 e 412.
- Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol.* 1998 Aug;275(2 Pt 1):E243-8.
- Golubic R, Milosevic M, Knezevic B, Mustajbegovic J. Work-related stress, education and work ability among hospital nurses. *J Adv Nurs.* 2009 Oct;65(10):2056-66.
- Gorbacheva VY, Kondratov RV, Zhang R, Cherukuri S, Gudkov AV, Takahashi JS, Antoch MP. Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 1;102(9):3407-12. Epub 2005 Feb 2.
- Goto K, Laval-Martin DL, Edmunds LNJ. Biochemical modelling of a autonomously oscillatory circadian clock in *Euglena*. *Science* 1985;228: 1284-1288.
- Gudewill S, Pollmächer T, Vedder H, Schreiber W, Fassbender K, Holsboer F. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;242:53–6.
- Gupta A, Shetty H. Circadian variation in stroke - a prospective hospital-based study. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1272–5.
- Guyton AC, Hall E. *Tratado de Fisiologia Médica* - 12ª Ed. 2011.

Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol.* 1969 31: 675–725.

Halberg F. Temporal coordination of physiologic function. *Cold Spring Harbor Symp.Quant. Biol.*1960;25: 289-310.

Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling.*J Pineal Res.* 2012 Mar;52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x. Epub 2011 Oct 28. Review.

Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature.* 1990 Feb 8;343(6258):536-40.

Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J. Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum* 2004;50:1655 e 64.

Harkness JA, Richter MB, Panayi GS, Van de Pette K, Unger A, Pownall R, Geddawi M. Diurnal variation in disease activity in rheumatoid arthritis. *Br Med J Clin Res.* 1982;284:551-554.

Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshida K, Komai K, Yamada H, Yamazaki F, Doi M, Okamura H, Shiozawa S. Mammalian clock gene cryptochrome regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF- α . *J. Immunol.* 2010;184: 1560–1565.

Haupt CM, Alte D, Dörr M, Robinson DM, Felix SB, John U, Völzke H. The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis.* 2008 Nov;201(1):205-11. Epub 2008 Mar 5.

Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control.* 2006 May;17(4):489-500.

Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999; 16:581–622.

Hayes M, Taylor J, Smith D. Predictors of work- related musculoskeletal disorders among dental hygienists. *Int J Dent Hyg.* 2011 Nov 14. doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00536.x.

Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990; 265(3):621-636.

Holmbäck U, Forslund A, Forslund J, Hambraeus L, Lennernäs M, Lowden A, Stridsberg M, Åkerstedt T. Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy. *J Nutr.* 2002 Jul;132(7):1892-9.

Huskisson EC. Visual Analogue Scales. In: Melzack, R. *Pain Measurement and Assessment*, New York: Raven Press, 1983. p. 33-37.

Ika K, Suzuki E, Mitsuhashi T, Takao S, Doi H. Shift work and diabetes mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shift work matter? *Acta Med Okayama.* 2013;67(1):25-33.

Irwin M, Mcclintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.* 1996 Apr;10(5):643-53.

- Jeyaraj D, et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature*. 2012; 483:96–9.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
- Kalsbeek A, Yi CX, Cailotto C, la Fleur SE, Fliers E, Buijs RM. Mammalian clock output mechanisms. *Essays Biochem*. 2011 Jun 30;49(1):137-51. doi: 10.1042/BSE0480137. Review.
- Kapsimalis F, Richardson G, Opp Mr, Kryger M. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Nov;11(6):481-4. Review.
- Karakashian MW, Hastings JW. The inhibition of a biological clock by actinomycin D. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1962 Dec 15;48:2130-7.
- Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E, Tore´N K. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952–2001. *Scand. J. Work Environ. Health* 2005;31: 30–35.
- 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: 747–752.
- 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 Nov;58(11):747-52.
- Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E, Torén K. *Scand J Work Environ Health*. Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001. 2005 Feb;31(1):30-5.
- Karttunen JP, Rautiainen H. Risk factors and prevalence of declined work ability among dairy farmers. *J Agric Saf Health*. 2011 Jul;17(3):243-57.
- Katsikis PD, Mueller YM, Villinger F. The cytokine network of acute HIV infection: a promising target for vaccines and therapy to reduce viral set-point? *PLoS Pathog*. 2011 Aug;7(8). Epub 2011 Aug 11.
- Kawada T, Otsuka T. Effect of shift work on the development of metabolic syndrome after 3 years in Japanese male workers. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(1):55-61.
- Kawate T, Abo T, Hinuma S, Kumagai K. Studies of the bioperiodicity of the immune response. II. Co-variations of murine T and B cells and a role of corticosteroid. *J Immunol* 1981;126:1364–1367.
- Keller M, Mazuch J, Abraham U, Eom GD, Herzog ED, Volk HD, Kramer A, Maier BA circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 15;106(50):21407-12. doi: 10.1073/pnas.0906361106. Epub 2009 Dec 1.
- Kelso A, Munck A. Glucocorticoid inhibition of lymphokine secretion by alloreactive T lymphocyte clones. 1984. *J Immunol* 133:784-791.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89 (6): 2548–2556.

- Khaleghipour S, Masjedi M, Kelishadi R. Circadian type, chronic fatigue, and serum IgM in the shift workers of an industrial organization. *Adv Biomed Res.* 2015 Feb 23;4:61. doi: 10.4103/2277-9175.151882.
- Khosro S, Alireza S, Omid A, Forough S. Night work and inflammatory markers. *Indian J Occup Environ Med.* 2011 Jan;15(1):38-41. doi: 10.4103/0019-5278.82996.
- Kiessling R, Klein E, Wigzell H. Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol.* 1975.
- Kim MJ, Son KH, Park HY, Choi DJ, Yoon CH, Lee HY, Cho EY, Cho MC. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' Survey. *BMC Public Health.* 2013 Dec 20;13:1204. doi: 10.1186/1471-2458-13-1204.
- Knauth P, Plett R, Condon R, Devol D, Fletcher N, Eickhoff S, Ottmann W. Sleep duration and subjective ratings of sleep quality determined by a permanent watch keeping system. In: *Night and Shiftwork: Longterm Effects and their Prevention* (M. Haider, M. Koller & R. Cervinka, ed.), pp. 293-310, 1st Ed. Frankfurt: Peter Lang, 1983.
- Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med.* 2003;v. 53, p.103–108.
- Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics.* 2006;15: 271-277.
- Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets VO, Antoch MP. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev.* 2006; 20: 1868–1873.
- Krieger DT. Ventromedial hypothalamic lesions abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Endocrinology.* 1974;106: 649-654.
- Krieger DT, Hauser HE, Krey LC. Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science* 1977;197: 398–399.
- Krieger DT. Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease, and their experimental modification. *J Steroid Biochem.* 1975; 6:785–791.
- Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, Miki T, Nakao M, Hayashi K, Suzuki K, Mori M, Washio M, Sakauchi F, Ito Y, Yoshimura T, Tamakoshi A. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol.* 2006 Sep 15;164(6):549-55. Epub 2006 Jul 7.
- Kudielka BM, Buchtal J, Uhde A, Wüst S. Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. *Biol Psychol.* 2007 Jan;74(1):92-103. Epub 2006 Nov 13.
- Kunkel SL, Striter RM, Chensue SW, Campbell DG, Remick DG. The role of TNF in diverse pathologic processes. *Biotherapy.* 1991;3:135-141.
- Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sørensen F, Andersson G, Jørgensen K. Standardized Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Applied Ergonomics.* 1987;18 : 3 233-237.
- Kwak Y, Lundkvist GB, Brask J, Davidson A, Menaker M, Kristensson K, Block GD. Interferon- γ alters electrical activity and clock gene expression in suprachiasmatic nucleus neurons. *J. Biol. Rhythms* 2008; 23: 150–159.

- Lahti TA, Partonen, Kyro-Nen Pt, Kauppinen T, Pukkala E. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Cancer* 2008;123: 2148–2151.
- Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1193:48–59.
- Larson J, Jessen RE, Uz T, Arslan AD, Kurtuncu M, Imbesi M, Manev H. Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci. Lett.* 2006. 393 (1): 23–26.
- Lavie L, Lavie P. Elevated plasma homocysteine in older shift-workers: a potential risk factor for cardiovascular morbidity. *Chronobiol Int.* 2007;24(1):115-28.
- Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms.* 1997 Dec;12(6):657-65. Review.
- Le Minh N, Damiola F, Tronche F, Schütz G, Schibler U. Glucocorticoid hormones inhibit food-induced phase-shifting of peripheral circadian oscillators. *EMBO J.* 2001 Dec 17;20(24):7128-36.
- Lemos LC. Prevalência de DORT em motoristas de caminhão (título provisório). 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública,. Orientador: Claudia Roberta de Castro Moreno.
- Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes.* 2014 Jun;63(6):1860-9.
- Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007; 47:593–628.
- Lewy AJ. Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007;72:623-36. doi: 10.1101/sqb.2007.72.055. Review.
- Li Y, Sato Y, Yamaguchi N. Shift work and the risk of metabolic syndrome: a Nested case-control study. *Int J Occup Environ Health.* 2011 Apr-Jun;17(2):154-60.
- Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127:117-126.
- Lindgård A, Larsman P, Hadzibajramovic E, Ahlborg Jr G. The influence of perceived stress and musculoskeletal pain on work performance and work ability in Swedish health care workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:373 e 9.
- Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol.* 2005 Nov;5(11):866-79.
- Liu J, Malkani G, Shi X, Meyer M, Cunningham-Runddles S, Ma X, Sun ZS. The circadian clock Period 2 gene regulates gamma interferon production of NK cells in host response to lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *Infect. Immun.* 2006;74: 4750–4756.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Book; 1998.
- Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernas M, Tucker P. Eating and shift-work effects on habits, metabolism and performance. *Scand J Work Environ Health.* 2010 Mar;36(2):150-62. Epub 2010 Feb 9.

- MacFarlane, JG.; Moldofsky, H. Fibromyalgia and chronic fatigue syndromes. In: Kryger, MH.; Roth, T.; Dement, WC., editors. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. Elsevier; St. Louis, MO: 2011. p. 1422-1434.
- Mackay F, Loester H, Stueber D, Gehr G, Les-Slaur W. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *J Exp Med*. 1993;177:1277-1286.
- Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, Di Filippo C, Ferraraccio F, Schiattarella C, Crescenzi B, Sangiuolo P, Ferraro G, Siciliano S, Cinone F, Mazzeo G, Martis S, Verza M, Coppola L, Rossi F, D'Amico M, Paolisso G. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*. 2007 Apr;49(4):784-91. Epub 2007 Feb 19.
- Marques N, Menna-Barreto (orgs.). Cronobiologia: princípios e aplicações. 3ª ed. rev. e ampl. São Paulo: Edusp; 2003.
- Marqueze EC, Moreno CRC. Satisfação no trabalho e capacidade para o trabalho entre docentes universitários. *Psicol estud*. 2009;14(1): 75-82.
- Martin JR, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szefer SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:351-357.
- Martinez MC, Latorre MRDO, Fischer FM. Validade e confiabilidade da versão brasileira do Índice de Capacidade para o Trabalho. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):525-32.
- Matejovic M, Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, Radej J, Parizkova R, Dostal P, Novak I, Cerny V. A 24-h work shift in intensive care personnel: biological pathways between work stress and ill health. *J Int Med Res*. 2011;39(2):629-36.
- Matsudo SM, Araújo TL, Matsudo VKR, Andrade DR, Andrade EL, Oliveira LC. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Saude*. 2001;10:5-18.
- Mavroudis PD, Scheff JD, Calvano SE, Androulakis IP. Systems biology of circadian-immune interactions. *J Innate Immun*. 2013;5(2):153-62. Epub 2012 Sep 18.
- McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 309 April 2013;(13): 1388-96.
- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43: 678-683.
- Melchart D, Martin P, Hallek M, Holzmann M, Jurcic X, Wagner H. Diurnal variation of the phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes and of various other parameters in 102 healthy male adults. *Chronobiol Int* 1992;19:35-45.
- Mentzner RJ, Fischer FM. Fadiga e capacidade para o trabalho em turnos fixos de doze horas. *Revista de Saúde Pública / Journal of Public Health*, São Paulo. 2001;v. 35, n. 6, p. 548-553.
- Mesquita Jr D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Cruvinel WM, Andrade LEC, Silva PN. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(5):552-80
- Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci*. 2002 Nov;5 Suppl:1071-5. Review.

- Milligan RA, Parks PL, Kitzman H, Lenz ER. Measuring women's fatigue during the postpartum period. *J Nurs Meas*. 1997 Summer;5(1):3-16.
- Mirick DK, Bhatti P, Chen C, Nordt F, Stanczyk FZ, Davis S. Night shift work and levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Jun;22(6):1079-87. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1377. Epub 2013 Apr 5.
- Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Prados G, Medina A. When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *Br J Health Psychol* 2011;16: 799 e 814.
- Miyamoto M, Shirai Y, Nakayama Y, Gembun Y, Kaneda K. An epidemiologic study of occupational low back pain in truck drivers. *J Nippon Med Sch*. 2000 Jun;67(3):186-90.
- Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries SE, York DA, Pinkney J. beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5864-9.
- Monroy RL, Skelly RR, Davis TA, Mac Vittie TJ. Therapeutic evaluation of interleukin-1 for estimation of hematopoiesis in primates after autologous bone marrow transplantation. *Biotherapy*. 1992;4: 97-108.
- Montaner LJ. Interleukin 13 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in primary Sanguine-derived human macrophages in vitro. *J Exp Med*. 1993;178:743-747.
- Monteiro MS, Alexandre NMC, Milani D, Fujimura F. Avaliação da capacidade para o trabalho entre auxiliares de enfermagem. *Rev. esc. enferm*. 2011 Oct;USP 45(5): 1177-1182.
- Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol*. 1972. 146, 114.
- Moore RY. Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res* 1996; v.73, p.125-130.
- Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. *The clocks that time us*. Harvard University Press, Cambridge MA. 1982;p: 30-133.
- Moreno CRC, Fischer FM, Rotenberg L. A saúde do trabalhador na sociedade 24 horas. *São Paulo em Perspectiva* 2003; v. 17, n. 1, p. 34-46.
- Morgan L, Arendt J, Owens D, Folkard S, Hampton S, Deacon S, English J, Ribeiro D, Taylor K. Effects of the endogenous clock and sleep time on melatonin, insulin, glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol*. 1998 Jun;157(3):443-51.
- Morikawa Y, Kitaoka-Higashiguchi K, Tanimoto C, Hayashi M, Oketani R, Miura K, Nishijo M, Nakagawa H. A cross-sectional study on the relationship of job stress with natural killer cell activity and natural killer cell subsets among healthy nurses. *J Occup Health* 2005; 47, 378-83.
- Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawak. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 2005;31: 179-183.
- Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 5;349(1):91-104. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.003. Epub 2011 Sep 10. Review.

- Motohashi Y. Alteration of circadian rhythm in shift-working ambulance personnel. Monitoring of salivary cortisol rhythm. *Ergonomics*. 1992 Nov;35(11):1331-40.
- Mountz JD, Wang JH, Xie S, Hsu HC. Cytokine regulation of B-cell migratory behavior favors formation of germinal centers in autoimmune disease. *Discov Med*. 2011 Jan;11(56):76-85.
- Mroczko B, Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2005; 42 (12): 1347–54.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1315-22.
- Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2009; 51: 294–302.
- Munakata M, Ichi S, Nunokawa T, Saito Y, Ito N, Fukudo S, Yoshinaga K. Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. *Hypertens Res*. 2001 Jan;24(1):25-31.
- Nätti J, Anttila T, Oinas T, Mustosmäki A. Night work and mortality: prospective study among Finnish employees over the time span 1984 to 2008. *Chronobiol Int*. 2012 Jun;29(5):601-9.
- Nayak SK, Jegla T, Panda S. Role of a novel photopigment, melanopsin, in behavioral adaptation to light. *Cell Mol Life Sci*. 2007 Jan;64(2):144-54.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. August 2007;293 (2): E444–E452. doi:10.1152/ajpendo.00691.2006.PMID 17473055
- Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979 Oct-Dec;6(4):305-23.
- Nordin NA, Leonard JH, Thye NC. Work-related injuries among physiotherapists in public hospitals: a Southeast Asian picture. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):373-8.
- Ohayon MM, Smolensky MH, Roth T. Consequences of shiftworking on sleep duration, sleepiness, and sleep attacks. *Chronobiol Int*. 2010 May;27(3):575-89.
- Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. Vigilance, alertness, or sustained attention: Physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 117:1885–1901.
- Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev*. 2005;9:355–364.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):591-605.
- 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*. 2011 Dec;8(12):e1001141. doi: 10.1371/journal.pmed.1001141. Epub 2011 Dec 6
- Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell*. 2002 May 3;109(3):307-20.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, Cardinali DP. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders.

Adv Ther. 2009 Jun;26(6):613-26. doi: 10.1007/s12325-009-0041-6. Epub 2009 Jun 30. Review.

Pando MP, Sassone-Corsi P. Signaling to the Mammalian Circadian Clocks: In Pursuit of the Primary Mammalian Circadian Photoreceptor. *Science Signaling*, 2001, p. 16.

Papantoniou K, Pozo OJ, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, Juanola Pagès E, Mirabent J, Martín J, Such Faro P, Gascó Aparici A, Middleton B, Skene DJ, Kogevinas M. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 May;24(5):854-63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1271. Epub 2015 Mar 3.

Pereira LC, Carmo TMD, Souza NR, Rosa WAG, Goulart MJP. Trabalho noturno: a privação do sono da equipe de enfermagem em uma unidade de pronto atendimento. *Ciência et práxis [Internet]*. 2010 [cited 2011 Mar 20];3(6):19-24.

Peschke E, Mühlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. October 2010;24 (5): 829–41.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98 (4): 1154–1162.

Petrovsky N, McNair P, Charrison L. Diurnal Rhythms of Pro-Inflammatory Cytokines: Regulation By Plasma Cortisol And Therapeutic Implications. *Cytokine*. April 1998;Vol. 10, Issue 4, Pages 307 -312.

Petru R, Wittmann M, Nowak D, Birkholz B, Angerer P. Effects of working permanent night shifts and two shifts on cognitive and psychomotor performance. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(1):109-16.

Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci*. 1994;55(15):PL271-6.

Pinheiro FA, Tróccoli BT, Carvalho CV. Validação do Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares como medida de morbidade. *Rev. Saúde Pública* June 2002;vol.36 no.3 São Paulo.

Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ. Fatigue mechanisms in cancer patients: Developing nursing theory. *Oncology Nursing Forum*. 1987; 14:17–23.

Pires MLN, Benedito-Silva AA, Mello MT, Del Giglio S, Pompeia C, Tufik S. Sleep habits and complaints of adults in the city of São Paulo, Brazil, in 1987 and 1995. Sleep habits and complaints in the city of São Paulo. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007;40: 1505-1515.

Pittendrigh CS. Circadian Rhythms and the Circadian Organization of Living Systems. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Bio*. 1960 25: 159-184.

Poeggeler B, Saarela S, Reiter RJ, Tan DX, Chen LD, Manchester LC, Barlow-Walden LR. Melatonin--a highly potent endogenous radical scavenger and electron donor: new aspects of the oxidation chemistry of this indole accessed in vitro. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Nov 17;738:419-20.

Pohanka M. Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders: implication and counteracting of melatonin. *Journal of Applied Biomedicine*. 2011; 9 (4): 185–196.

Pohanka, M. Impact of melatonin on immunity: a review. *Central European Journal of Medicine* 2013;8 (4): 369–376. doi:10.2478/s11536-013-0177-2.

- Pomaki G, Franche RL, Murray E, Khushrushahi N, Lampinen TM. Workplace- based work disability prevention interventions for workers with common mental health conditions: a review of the literature. *J Occup Rehabil* 2012;22:182.
- Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF-alpha increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J Pineal Res.* 2007 Nov;43(4):365-71.
- Prather AA, Marsland AL, Hall M, Neumann SA, Muldoon MF, Manuck SB. Normative variation in self-reported sleep quality and sleep debt is associated with stimulated pro-inflammatory cytokine production. *Biol Psychol.* 2009;82:12-7.
- Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health.* 2010 Mar;36(2):96-108. Epub 2010 Jan 20.
- Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiol Int.* 2011 Jul;28(6):528-35.
- Qin LW, Li J, Wang Y. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sci* 2003; 73: 2467-75
- Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science.* 1990; 247:975-8.
- Ray A, Laforge KS, Sehgal PB. On the mechanism for efficient repression of the interleukin-6 promoter by glucocorticoids: enhancer, TATA box, and RNA start site. *Mol Cell Biol* 1990;10:5736-5746.
- Ready B. Management of Acute Pain: A Practical Guide. New York: IASP Publications, International Association for the Study of Pain, 1995.
- Redwine L, Dang J, Irwin M. Cellular adhesion molecule expression, nocturnal sleep and partial sleep deprivation. *Brain Behav Immun.* 2004;18:333-340. 24.
- Redwine L, Hauger RL, Gillin JC, Irwin M. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;83:1573-1579.
- Reilly T, Bambaiechi E. Methodological issues in studies of rhythms in human performance. *Biological Rhythm Research*, 34 (4): 321-36, 2003.
- Reinhardt ÉL, Fernandes PA, Markus RP, Fischer FM. Daily rhythm of salivary IL-1 β , cortisol and melatonin in day and night workers. *Work.* 2012;41 Suppl 1:5788-90.
- Reinhardt EL. Avaliação do impacto do trabalho em turnos noturnos na produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção dos hormônios melatonina e cortisol [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2012.
- Reiter RJ. Pineal rhythmicity: Neural, behavioral, and endocrine consequences. In *Biological Rhythms, Mood Disorders, Light Therapy and the Pineal Gland* (M. Shafii and S. k. Shafii, eds), pp.39-66. American Psychiatric Press, Washington, D.C. 1990.
- Roenneberg T, Daan S, Mellow M. The art of entrainment. *J Biol Rhythms.* 2003 Jun;18(3):183-94. Review.
- Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:217-42.

- Rotenberg L, Marques, Menna-Barreto. 1997. História e perspectivas da cronobiologia. In: Marques N e Menna-Barreto L, editors. Cronobiologia: princípios e aplicações. EDUSP/FIOCRUZ, p. 31-53.
- Rothewell NJ. Functions and mechanisms of interleukin 1 in the brain. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12:430-436.
- Ruggiero JS, Pezzino JM. Nurses' perceptions of the advantages and disadvantages of their shift and work schedules. *Journal of Nursing Administration.* 2006; 36:450–453.
- Ruggiero JS, Redeker NS. Effects of napping on sleepiness and sleep-related performance deficits in night-shift workers: a systematic review. *Biol Res Nurs.* 2014 Apr;16(2):134-42. doi: 10.1177/1099800413476571. Epub 2013 Feb 13.
- Ruggiero JS, Redeker NS. Effects of napping on sleepiness and sleep-related performance deficits in night-shift workers: a systematic review. *Biol Res Nurs.* 2014 Apr;16(2):134-42. doi: 10.1177/1099800413476571. Epub 2013 Feb 13.
- Rus H, Cudrici C, Niculescu F. The role of the complement system in innate immunity. *Immunol Res.* 2005;33(2):103-12. Review.
- Rutenfranz J, Colquhoun WP, Knauth P, Ghata JN: Biomedical and psychosocial aspects of shift work. A review. *Scand J Work Environ Health* 1977;3, 165-182.
- Rutenfranz J, Knauth P, Fischer FM. Trabalho em turnos e noturno. São Paulo: Hucitec. 1989.
- Sadeh, AJ, Alster J, Urbach D, Lavie P. Actigraphically based automatic bedtime sleepwakescoring: validity and clinical applications. *Journ. Ambul. Monit.* 1989; v. 2, n. 3, p.209-216.
- Sallinen M, Kecklund G. Shift work, sleep, and sleepiness - differences between shift schedules and systems. *Scand J Work Environ Health.* 2010 Mar;36(2):121-33. Epub 2010 Feb 1.
- Salwe K, Kumar S, Hood J. Nonfatal occupational injury rates and musculoskeletal symptoms among housekeeping employees of a hospital in Texas. *J Environ Public Health.* 2011;2011:382510. Epub 2011 Jun 5.
- Samaha E, Lal S, Samaha N, Wyndham J. Psychological, lifestyle and coping contributors to chronic fatigue in shift-worker nurses. *J Adv Nurs.* 2007 Aug;59(3):221-32. Epub 2007 Jun 21.
- Sampaio RF, Coelho CM, Barbosa FB, Mancini MC, Parreira V. Avaliação da capacidade para o trabalho e estresse em uma empresa de transporte coletivo de Belo Horizonte, Brasil. *Ciênc. saúde coletiva* 2009 Feb 14(1): 287-296.
- Sanderson K, Andrews G. Common mental disorders in the workforce: recent findings from descriptive and social epidemiology. *Can J Psychiatry* 2006;51:63 e 75.
- Sasson Ss, Silva Jr C. Biologia 1 Citologia Histologia - 5ª Edição - Atual Editora, São Paulo, 1989
- Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Mar 17;106(11):4453-8.
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang JE, Zhang D, Hashimoto D, Merad M, Frenette PS. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to

- tissues. *Immunity*. 2012 Aug 24;37(2):290-301. doi: 10.1016/j.immuni.2012.05.021. Epub 2012 Aug 2.
- Scheiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):190-8. doi: 10.1038/nri3386. Epub 2013 Feb 8.
- Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006; 17: 108–111.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Fuchs CS, Colditz GA. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2003;95: 825–828.
- Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:936.
- Scott AJ. Shift work and health. *Prim Care* 2000;27:1057 – 79.
- Scott LD, Hwang WT, Rogers AE, Nysse T, Dean GE, Dinges DF. The relationship between nurse work schedules, sleep duration, and drowsy driving. *Sleep*. 2007; 30:1801–1807.
- Segawa K, Nakazawa S, Tsukamotoy, Kurita Y, Goto H, Fukui A, Takano K. Peptic ulcer is prevalent among shift workers. *Dig. Dis. Sci*. 1987;32: 449–453.
- Segerstrom SC, Miller GF. Psychological stress and the human immune system: A metaanalytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004;130:601–30.
- Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee NB, Smith EO, Szuba MP, Van Dongen HP, Dinges DF. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107: 165–170.
- Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, Mucci LA. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. 9965.EPI-12-0116. Epub 2012 May 7. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jul;21(7):1002-11. doi: 10.1158/1055-
- Silva Jr SHA, Vasconcelos AGG, Griep RH, Rotenberg L. Validade e confiabilidade do índice de capacidade para o trabalho (ICT) em trabalhadores de enfermagem. *Cad. Saúde Pública* 27(6): 1077-1087, GRA, TAB. 2011 Jun.
- Silver AC, Arjona A, Walker WE, Fikrig E. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2012; 36:251–61.
- Smith MR, Eastman CI. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep*. 2012 Sep 27;4:111-32. doi: 10.2147/NSS.S10372. Print 2012.
- Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R, Hermida RC, Tiseo R, Sackett-Lundeen LL, Haus EL. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: acute and chronic common and uncommon medical conditions. *Sleep Med Rev*. 2015 Jun;21:12-22. doi: 10.1016/j.smrv.2014.06.005. Epub 2014 Jul 18. Review.
- Smolensky MH, Portaluppi F, Manfredini R, Hermida RC, Tiseo R, Sackett-Lundeen LL, Haus EL. Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: Cardiac,

vascular, and respiratory diseases, conditions, and syndromes. *Sleep Med Rev.* 2015 Jun;21:3-11. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.001. Epub 2014 Jul 18. Review.

Smolensky MH, Reinberg AE, Martin RJ, Haus E. Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma. *Chronobiol Int.* 1999 Sep;16(5):539-63.

Sommer C, White F. Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F et al. – *Pharmacology of Pain*. 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.

Sookoian S, Gemma C, Fernández Gianotti T, Burgueño A, Alvarez A, González CD, Pirola CJ. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med.* 2007 Mar;261(3):285-92.

Souza L, Benedito-Silva AA, Pires MLN, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep (New York), Estados Unidos*, v. 26, n.1, p. 81-85, 2003.

Souza SBC. Turno de trabalho, cronotipo e desempenho d memória e atenção de profissionais da área da saúde de dois serviços de dois serviços de emergência da cidade de Porto Alegre-RS, Brasil. Tese de doutorado – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1573–1579.

Steele MT, Ma OJ, Watson WA, Thomas HA Jr. Muelleman RL. The occupational risk of motor vehicle collisions for emergency medicine residents. *Academic Emergency Medicine.* 1999; 6:1050–1053.

Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y E Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001;291: 490-493.

Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature.* 2002 May 2;417(6884):78-83. Epub 2002 Apr 21.

Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Coglian V. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1065-6.

Strijk JE, Proper KI, Van Stralen MM, Wijngaard P, Van Mechelen W, Van Der Beek AJ. The role of work ability in the relationship between aerobic capacity and sick leave: a mediation analysis. *Occup Environ Med.* 2011 Oct;68(10):753-8. Epub 2011 Feb 17.

Strine TW, Chapman DP. Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep Med* 2005;6:23 e 7.

Suárez-Barrientos A, López-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Núñez-Gil I, Franco E, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, Fernández-Ortiz A, Macaya C, Ibanez B. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011 Jun;97(12):970-6. doi: 10.1136/hrt.2010.212621. Epub 2011 Apr 27.

Sutherland ER. Nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1179–1186.

Swaab DF, Slob AK, Houtsmuller EJ, Brand T, Zhou JN. Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of ‘bisexual’ adult male rats

following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Brain Res Dev Brain Res.* 1995;85:273–9.

Tachinardi P. Efeitos das variações de temperatura ambiental em ritmos circadianos. *Revista da Biologia.* 2012;9(3): 13–18

Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.* 1993. 1: 57–60.

Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ. Significance and application of melatonin in the regulation of brown adipose tissue metabolism: relation to human obesity. *Obes Rev.* March 2011. 12 (3): 167–88. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00756.x.

Tartaglia LA, Ayres TM, Wong GH, Goeddel DV. A novel domain within the 55 kd TNF recep-tor signals cell death. *Cell.* 1993;74:845-853.

Tenkanen L, Sjöblom T, Harma M. Joint effect of shift work and adverse life-style factors on the risk of coronary heart disease. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998; 24: 351–357.

Touitou Y, Portaluppi F, Smolensky MH, Rensing L. Ethical principles and standards for the conduct of human and animal biological rhythm research. *Chronobiol Int.* 2004 Jan;21(1):161-70.

Touitou Y, Smolensky MH, Portaluppi F. Ethics, standards, and procedures of animal and human chronobiology research. *Chronobiol Int.* 2006;23(6):1083-96.

Tracey KJ, Cerami F. A tumor necrosis factor: an update review of its biology. *Crit Care Med.* 1993; 21:S415-422.

Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002 Oct;53(4):865-71. Review.

Tüchsen F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63: 451– 455.

Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajarinne L, Tulkki A. Índice de capacidade para o trabalho. Tradução: Fischer FM (coord). São Carlos: Edufscar; 2005.

Ulhôa MA, E. C. Marqueze, T. Kantermann, D. Skene, and C. Moreno, “When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers,” *Chronobiology International*, vol. 28, no. 9, pp. 810–818, 2011.

Ulhôa MA, Marqueze EC, Burgos LG, Moreno CR. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:826249. doi: 10.1155/2015/826249. Epub 2015 Mar 29. Review

van Amelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Sep;23(9):973-8.

Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.* 1990;34(2):45-53. Review.

Van Gelder RN. Recent insights into mammalian circadian rhythms. *Sleep.* 2004;27(1):166-71.

Van Mark, Weiler SW, Schröder M, Otto A, Jauch-Chara K, Groneberg DA, SPALLEK M, Kessel R, Kalsdorf B. The impact of shift work induced chronic circadian disruption

on IL-6 and TNF- α immune responses. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2010, 5:18.

Vanamelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *Int J ObesRelatMetabDisord*. 1999 Sep;23(9):973-8.

Vasconcelos S, Marqueze E, Gonçalves L, Lemos L, Araújo L, Fischer FM, Moreno CR. Morbidity among nursing personnel and its association with working conditions and work organization. *Work*. 2012;41 Suppl 1:3732-7. doi: 10.3233/WOR-2012-0087-3732.

Vasconcelos SP, Fischer FM, Reis AOA, Moreno CRC. Fatores associados à capacidade para o trabalho e percepção de fadiga em trabalhadores de enfermagem da Amazônia ocidental. *Rev. bras. epidemiol*. Dec. 2011;vol.14 no.4 São Paulo.

Vaz Aj, Takei K, Bueno EC. *Imunoensaios: Fundamentos e aplicações*. RJ: Guanabara Koogan, 2007.

Venegas C, García JA, Doerrier C, Volt H, Escames G, López LC, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D. Analysis of the daily changes of melatonin receptors in the rat liver. *J Pineal Res*. 2013 Apr;54(3):313-21. doi: 10.1111/jpi.12019. Epub 2012 Oct 30.

Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4409–4413.

Waeckerle Jf. Circadian rhythm shiftwork, and emergency physicians. *Ann. Emerg. Med*. 1994;v. 24, n.5, p. 959-962.

Walsh IAP, Oishi J, Coury HJCG. Clinical and functional aspects of work-related musculoskeletal disorders among active workers/ Aspectos clínicos e funcionais de distúrbios músculo-esqueléticos entre trabalhadores ativos. *Rev. Saúde Pública* 2008, Feb 42(1): 108-116.

Waterhouse J, Minors D, Folkard S, Owens D, Atkinson G, Macdonald I, Reilly T, Sytnik N, Tucker P. Light of domestic intensity produces phase shifts of the circadian oscillator in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Apr 3;245(2):97-100.

WHO - International Agency For Research On Cancer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Painting, firefighting and shiftwork*. v. 98, França, 2010.

WHO - World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 1997.

Williams E, Magid K, Steptoe A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005;vol. 30, no. 2, pp. 139–148.

Winefield HR, Saebel J, Winefield AH. Employee perceptions of fairness as predictors of workers' compensation claims for psychological injury: an Australian case-control study. *Stress Health* 2010;26:3 e 12.

Wolden-Hanson T, Mitton DR, McCants RL, Yellon SM, Wilkinson CW, Matsumoto AM, Rasmussen DD. Daily melatonin administration to middle-aged male rats suppresses body weight, intraabdominal adiposity, and plasma leptin and insulin independent of food intake and total body fat. *Endocrinology*. February 2000. 141 (2): 487–97.

Y. Nakajima, T. Takahashi, V. Shetty, and M. Yamaguchi. Patterns of salivary cortisol levels can manifest work stress in emergency care providers. *The Journal of Physiological Sciences*. 2012;vol. 62, no. 3, pp. 191–197.

Yong M, Nasterlack M, Pluto RP, Elmerich K, Karl D, Knauth P. Is health, measured by work ability index, affected by 12-hour rotating shift schedules? *Chronobiol Int*. 2010 Jul;27(5):1135-48.

Yoo SH, Ko CH, Lowrey PL, Buhr ED, Song EJ, Chang S, Yoo OJ, Yamazaki S, Lee CE, Takahashi JS. A noncanonical E-box enhancer drives mouse *Period2* circadian oscillations in vivo. *Proc. Nat. Acad. Sciences of USA* 2005;102: 2608-2613.

Yoshida K, Hashimoto T, Sakai Y, Hashiramoto A. Involvement of the circadian rhythm and inflammatory cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunol Res*. 2014;2014:282495. Epub 2014 May 8.

Yoshitak H. Relation between the Symptoms and the Feeling of Fatigue. In: *Methodology in Human Fatigue Assessment*. Hashimoto K and Grandjean E (eds), London:Taylor & Franciss Ltd., 1975;pp. 175-185.

Yoshitake H. Relations between the symptoms and the feelings of fatigue. In: Hashimoto, K.,Kogi, K., Grandjean, E., eds. *Methodology in Human Fatigue Assessment*. London: Taylor and Francis, 1975;pp. 172–185.

Young MR, Matthews JP, Kanabrock EL, Sothem RB, Roitman-Johnson BB. Circadian rhythmometry of serum interleukin-2, interleukin- 10, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in men. *Chronobiol Int* 1995; 12:19–27.

Zeitzer JM, Khalsa SB, Boivin DB, Duffy JF, Shanahan TL, Kronauer RE, Czeisler CA. Temporal dynamics of late-night photic stimulation of the human timing system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2005, v. 289, p.839-844.

Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:27-37.

Zioni F, Westphal MF. O enfoque dos determinantes sociais da saúde sob o ponto de vista da Teoria Social. *Saúde e Sociedade, São Paulo*, 2007; v. 16, n. 3, p. 26-34.

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto de Pesquisa: “Efeitos da organização temporal do trabalho nos ritmos biológicos dos marcadores do processo inflamatório em trabalhadores noturnos”

Doutoranda responsável: Leana Gonçalves Araujo

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Roberta de Castro Moreno

Objetivo do Estudo:

O objetivo deste trabalho é saber se os seus horários de dormir, de acordar, e de trabalhar influenciam na sua saúde.

Explicação do Procedimento:

Na primeira etapa da pesquisa o senhor (a) irá preencher um questionário contendo os seus dados pessoais, condições de vida e lazer, condições de trabalho, medidas corporais, características do sono, presença de doenças, dor e fadiga. Já na segunda etapa, será realizado um sorteio e, caso venha a ser contemplado (a), o (a) senhor (a) irá preencher um protocolo de suas atividades no decorrer do dia, contendo os horários de trabalho, deslocamento (casa-trabalho-casa), refeição, outro serviço, folga e sono. E, concomitantemente, o senhor (a) irá utilizar um relógio chamado actímetro que mede os momentos em que o senhor (a) está ativo (a). Estes procedimentos durarão 7 dias. Nos últimos 3 dias, será pedido para que o senhor (a) cuspa em um recipiente a cada 3 horas, desde o momento que acordou até o momento de dormir. É importante que saiba que não será submetido (a) a nenhum tipo de procedimento sem o seu consentimento e que pode se desligar desta pesquisa a qualquer momento, se comprometendo somente a comunicar à pesquisadora responsável.

Possíveis Benefícios:

É importante que o senhor (a) saiba que não existem benefícios diretos para sua

pessoa durante a participação nesta pesquisa e que os dados obtidos pelos responsáveis auxiliarão no maior conhecimento a respeito da influência do horário de trabalho na saúde.

Desconforto e risco:

Este experimento não trará nenhum tipo de desconforto ou risco à sua saúde.

Seguro de Saúde ou de Vida:

É importante o senhor (a) compreender que não existe nenhum tipo de seguro de saúde ou de vida que possa vir associado a sua participação neste estudo. Contudo, sua participação é isenta de despesas.

Liberdade de Participação:

É importante que sua participação neste estudo seja voluntária. Você tem o direito de desistir de sua participação a qualquer momento sem que isso incorra em qualquer penalidade ou questionamento à sua pessoa. Por outro lado, o pesquisador tem o direito de excluir seus dados deste experimento no caso de abandono do experimento, coleta incompleta ou conduta inadequada durante o período de coleta.

Sigilo de Identidade:

As informações obtidas nesta pesquisa não serão de maneira alguma associadas a sua identidade e não poderão ser consultadas por pessoas que não tenham informação ou interesse científico sobre elas. Estas informações ou evidências poderão ser utilizadas para fins estatísticos, científicos e divulgação científica exclusivamente para a

finalidade deste protocolo e desde que fiquem resguardados a sua total privacidade e seu anonimato.

Para questões relacionadas a este estudo, contate:

Profa. Dra. Claudia Roberta de Castro Moreno

e-mail: crmoreno@usp.br

ou

Leana Gonçalves Araujo

e-mail: leanaaraujo@usp.br

Departamento de Saúde Ambiental, Av. Dr. Arnaldo, 715; Bairro Cerqueira César - CEP: 01246-904; São Paulo - SP. Telefone: 11 3061-7115 (ramal 227).

Ou, caso tenha alguma consideração ou dúvida sobre ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 715 térreo - Cerqueira César. CEP: 01246-904 - São Paulo; Telefone: 3061-7779/7742; e-mail: coep@fsp.usp.br.

Sempre que necessário, converse com os responsáveis pela pesquisa para saber mais informações sobre este estudo. Sua participação deve ser livre e espontânea. É seu direito manter uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo intitulado “Efeitos da organização temporal do trabalho nos ritmos biológicos dos marcadores do processo inflamatório em trabalhadores noturnos”. Concordo voluntariamente em participar deste estudo conduzido pela aluna responsável e por sua respectiva orientadora.

Nome por extenso do voluntário

Assinatura do voluntário

Nós, *Claudia Roberta de Castro Moreno* e *Leana Gonçalves Araujo*, declaramos ter fornecido todas as informações referentes à pesquisa ao participante.

Assinatura:_____

Telefone : (11) 3061 – 7115

(34) 9143 - 2767

São Paulo, ____ de _____ de 2012

ANEXO II – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

PROJETO DE PESQUISA

Título: Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de marcadores do processo inflamatório

Área Temática:

Pesquisador: Leana Gonçalves Arujo

Versão: 1

Instituição: Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo - FSP/USP

CAAE: 00944412.7.0000.5421

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 48311

Data da Relatoria: 11/05/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal com a finalidade de avaliar os efeitos do trabalho em turnos e noturno no ritmo circadiano das citocinas inflamatórias. A relevância desta pesquisa está fundamentada no fato o trabalho nessas condições estar associado às mudanças das relações de fase entre os ritmos biológicos do indivíduo exposto a tais condições. Como consequências ocorreriam alterações fisiopatológicas, existindo estudos que demonstrariam a prevalência aumentada de morbidades nesta população.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos do trabalho em turnos e noturno no ritmo circadiano das citocinas inflamatórias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo é observacional e, portanto, não inclui intervenções que possam causar dano aos sujeitos da pesquisa, caracterizando-a como de riscos mínimos. Por sua vez, mesmo não existindo benefícios diretos aos voluntários que aceitaram participar da pesquisa, este estudo poderá trazer benefícios no futuro a indivíduos expostos às condições de trabalho em turnos e noturno.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está adequadamente apresentado, contempla tema de relevância em saúde pública, tem objetivos bem definidos, propõe metodologia adequada às suas finalidades e é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está redigido de forma clara e completa, informando de maneira acessível aos potenciais voluntários os objetivos do estudo, assim como potenciais riscos e benefícios. Por sua vez, a Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos está anexa.

Recomendações:

Nenhuma recomendação adicional

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo sua aprovação sem ressalvas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

02 de Julho de 2012

Assinado por:
Claudio Leone

ANEXO III - QUESTIONÁRIO DA ETAPA 1

a) QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO, CONDIÇÕES DE VIDA E LAZER

1. Sexo do entrevistado: ☐ F ☐ M
2. Data de nascimento: _____/_____/_____
3. Estado conjugal atual: ☐ Solteiro(a) ☐ Casado(a) / Vive com companheiro(a) ☐ Separado(a) / Divorciado(a) ☐ Viúvo(a)
4. Você estudou até o: ☐ Ensino Fundamental completo (terminou a 8ª série) ☐ Ensino Médio incompleto (não terminou o 3º colegial) ☐ Ensino Médio completo (terminou o 3º colegial) ☐ Faculdade incompleta ☐ Faculdade completa ☐ Pós-Graduação
5. Você estuda atualmente? ☐ Não ☐ Sim (Em qual horário) _____ hora _____ min
6. Alguma criança mora com você? (Pode ser seu filho ou não) ☐ Não ☐ Sim
7. Quantas crianças moram com você de acordo com a idade delas (PODE HAVER MAIS DE 1 OPÇÃO) ☐ Menor que 1 ano _____ criança (s) ☐ De 1 a 5 anos _____ criança (s) ☐ De 6 a 10 anos _____ criança (s) ☐ De 11 a 15 anos _____ criança (s)
8. Você fuma atualmente cigarro (comum, de palha, cachimbo ou masca tabaco)? ☐ Não ☐ Sim. Quantos cigarros por dia? _____. Vá para a pergunta 11
9. Se não fuma atualmente, já fumou no passado? ☐ Não. Pule para a pergunta 11 ☐ Sim
10. Há quanto tempo parou de fumar? _____ ANOS _____ MESES
11. Você bebe com frequência? ☐ Não, nunca bebi. Passe para a questão 13 ☐ Não, bebi no passado, mas parei de beber. Passe para a questão 13 ☐ Sim, tomo alguma bebida pelo ao menos 1 vez por mês ☐ Sim, tomo alguma bebida pelo ao menos 1 vez por semana ☐ Sim, bebo mais do que uma 1 vez por semana
12. Com que frequência você bebe?

☐ Menos de 1 vez por mês ☐ 1 vez por mês ☐ A cada 15 dias ☐ 1 a 2 vezes por semana ☐ 3 a 5 vezes por semana ☐ 6 a 7 vezes por semana ☐ Aos fins de semana
13. Você costuma tomar algum medicamento regularmente? ☐ Não. Vá para a pergunta 16 ☐ Sim. Qual(is)? _____
14. Há quanto tempo você toma esse medicamento? _____ ANOS _____ MESES
15. Este medicamento tem prescrição médica? ☐ Não ☐ Sim

b) CONDIÇÕES E ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO

16. Qual a sua ocupação/função na empresa? _____
17. Há quanto tempo você trabalha nessa ocupação? _____ ANOS _____ MESES
18. Há quanto tempo você trabalha nessa empresa? _____ ANOS _____ MESES
19. Qual é o seu horário de trabalho? ☐ Diurno: _____ às _____ horas (Se respondeu Diurno, vá para a questão 45) ☐ Noturno: _____ às _____ horas
20. Qual o principal motivo que o levou a trabalhar à noite? ☐ Imposição do serviço ☐ Para conciliar com outro emprego ☐ Para conciliar com o estudo ☐ Para conciliar com o cuidado da casa e/ou filhos ☐ Porque gosta ☐ Para aumentar os rendimentos ☐ Outro _____ ☐ Não sabe / Não lembra
21. Desde quando você trabalha à noite? ____ Anos ____ Meses ____ Semanas
22. Você já trabalhou à noite? ☐ Sim ☐ Não. Vá para a questão 47

23. Quanto tempo trabalhou à noite? ____ Anos ____ Meses ____ Semanas
24. Há quanto tempo você parou de trabalhar à noite? ____ Anos ____ Meses ____ Semanas
25. O seu trabalho exige que você faça esforço físico? ☐ Não ☐ Sim
26. No seu trabalho, cargas ou pesos precisam ser levantados por você? ☐ Nunca ☐ Às vezes ☐ Frequentemente ☐ Sempre
27. Você considera que o peso dessas cargas exige esforços além da sua capacidade física? ☐ Não ☐ Sim
28. Existem recursos ou dispositivos no trabalho que auxiliem no transporte dessas cargas (ex: carrinho)? ☐ Não ☐ Sim
29. Durante o seu trabalho, A MAIOR PARTE DO TEMPO você permanece: ☐ Em pé ☐ Sentado ☐ Caminhando ☐ Abaixando e levantando ☐ Outro. Especifique: _____
30. Na sua opinião, você considera o ritmo/cadência do seu trabalho: ☐ Leve, não me sinto cansado após a jornada de trabalho ☐ Moderado, às vezes me sinto cansado após a jornada de trabalho ☐ Intenso, sempre me sinto muito cansado após a jornada de trabalho
31. Como você vai ao trabalho? ☐ De ônibus ☐ De bicicleta. Vá para a pergunta 55 ☐ A pé. Vá para a pergunta 55 ☐ De carro. Vá para a pergunta 55 ☐ De moto. Vá para a pergunta 55 ☐ Todos
32. O tempo que você gasta da sua casa até o trabalho é grande (tempo total)? ☐ Não ☐ Sim _____ minutos
33. Além deste emprego, você tem mais algum trabalho? ☐ Não. Vá para a pergunta 61 ☐ Sim, Qual é a sua função neste outro trabalho? _____

42. Assinale com um X na escala de 0 a 10 um número que mostre sua satisfação com seus horários de trabalho.

c) NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA

As próximas perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA SEMANA**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo.

Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem **respirar UM POUCO mais forte que o normal** (pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim)

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem **respirar MUITO mais forte que o normal** (correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados)

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por **pelo menos 10 MINUTOS CONTÍNUOS de cada vez**.

43. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por SEMANA () Nenhum

44. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando POR DIA?

Horas: _____ Minutos: _____

45. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

Dias _____ por SEMANA () Nenhum

46. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

47. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por SEMANA () Nenhum

48. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. **Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.**

49. Quanto tempo você fica sentado em um Dia de Folga, no total?

_____ horas _____ minutos

50. Quanto tempo no total você fica sentado em um Dia de Trabalho?

_____ horas _____ minutos

d) MORBIDADES REFERIDAS

Na sua opinião, quais das lesões por acidentes ou doenças citadas abaixo, **você possui ATUALMENTE?** Marque com um X. E marque com um X se faz uso de medicação para a lesão (s) / doença (s) assinalada (s), citando o nome do medicamento caso lembre o nome ou escreva “não sei” caso não se lembre do nome.

DEIXE EM BRANCO CASO NÃO TENHA NENHUM DOS PROBLEMAS DESCRITOS ABAIXO.

		Sem diagnóstico médico	Com diagnóstico médico	Faz uso de medicamento? Escreva o nome deste.
51.	Dor nas costas que se irradia para perna (ciático)	☐	☐	☐
52.	Artrite reumatóide	☐	☐	☐
53.	Outra doença músculo-esquelética. Qual? _____	☐	☐	☐
54.	Hipertensão arterial (pressão alta)	☐	☐	☐
55.	Doença no coração, dor no peito durante exercício (angina pectoris)	☐	☐	☐
56.	Infarto do miocárdio, trombose coronariana	☐	☐	☐
57.	Insuficiência cardíaca	☐	☐	☐
58.	Outra doença cardiovascular. Qual? _____	☐	☐	☐
59.	Infecções repetidas do trato respiratório (incluindo sinusite aguda, amigdalite, bronquite aguda)	☐	☐	☐
60.	Bronquite crônica	☐	☐	☐
61.	Sinusite crônica	☐	☐	☐
62.	Asma	☐	☐	☐
63.	Enfisema	☐	☐	☐
64.	Tuberculose pulmonar	☐	☐	☐
65.	Outra doença respiratória. Qual? _____	☐	☐	☐
66.	Distúrbio emocional severo (exemplo, depressão severa)	☐	☐	☐
67.	Distúrbio emocional leve (exemplo, depressão leve, tensão, ansiedade, insônia)	☐	☐	☐

		Sem diagnóstico médico	Com diagnóstico médico	Faz uso de medicamento? Escreva o nome deste.
68.	Problema ou diminuição da audição	☐	☐	☐
69.	Doença ou lesão da visão (não assinale se apenas usa óculos e/ou lentes de contato de grau)	☐	☐	☐
70.	Doença neurológica (acidente vascular cerebral ou “derrame”, neuralgia, enxaqueca, epilepsia)	☐	☐	☐
71.	Outra doença neurológica ou dos órgãos dos sentidos. Qual? _____	☐	☐	☐
72.	Pedras ou doenças da vesícula biliar	☐	☐	☐
73.	Doença do pâncreas ou do fígado	☐	☐	☐
74.	Úlcera gástrica ou duodenal	☐	☐	☐
75.	Gastrite ou irritação duodenal	☐	☐	☐
76.	Colite ou irritação do cólon	☐	☐	☐
77.	Outra doença digestiva. Qual? _____	☐	☐	☐
78.	Infecção das vias urinárias	☐	☐	☐
79.	Doença dos rins	☐	☐	☐
80.	Doença dos genitais e aparelho reprodutor (exemplo, problema nas trompas ou ovários, ou na próstata)	☐	☐	☐
81.	Outra doença geniturinária. Qual? _____	☐	☐	☐
82.	Alergia, eczema	☐	☐	☐
83.	Outra erupção. Qual? _____	☐	☐	☐
84.	Outra doença na pele. Qual? _____	☐	☐	☐
85.	Tumor benigno	☐	☐	☐
86.	Tumor maligno (câncer). Onde? _____	☐	☐	☐
87.	Obesidade	☐	☐	☐
88.	Diabetes	☐	☐	☐

		Sem diagnóstico médico	Com diagnóstico médico	Faz uso de medicamento? Escreva o nome deste.
89.	Colesterol alterado	☐	☐	☐
90.	Bócio ou outra doença da tireóide	☐	☐	☐
91.	Outra doença endócrina ou metabólica. Qual? _____	☐	☐	☐
92.	Anemia	☐	☐	☐
93.	Outra doença do sangue. Qual? _____	☐	☐	☐
94.	Malária ou dengue ou outra doença infecciosa?	☐	☐	☐
95.	Defeito de nascimento. Qual? _____	☐	☐	☐
96.	Gengivite	☐	☐	☐
97.	Periodontite	☐	☐	☐
98.	Outra doença oral? Qual? _____	☐	☐	☐
99.	Outro problema ou doença. Qual? _____	☐	☐	☐

e) SINTOMAS OSTEOMUSCULARES

As próximas perguntas são relacionadas à ocorrência de sintomas osteomusculares (como dor, formigamento, dormência) em diversas regiões anatômicas. Se não lembrar deixe em branco.

NOS ÚLTIMOS 12 MESES			
	Nos últimos 12 meses, você teve problemas (como dor, formigamento ou dormência) em:	Em sua percepção, esses problemas estão relacionados ao seu trabalho?	Nos últimos 12 meses, você foi impedido(a) de realizar atividades normais (por exemplo: trabalho, atividades domésticas e de lazer) por causa desse problema em:	Nos últimos 12 meses, você consultou algum profissional da área da saúde (médico, fisioterapeuta) por causa dessa condição em:
100. Pescoço	☐	☐	☐	☐
101. Ombros	☐	☐	☐	☐
102. Parte superior das costas (torácica)	☐	☐	☐	☐
103. Cotovelos	☐	☐	☐	☐
104. Parte inferior das costas (lombar)	☐	☐	☐	☐
105. Punhos/Mãos	☐	☐	☐	☐
106. Quadril/Coxas	☐	☐	☐	☐
107. Joelhos	☐	☐	☐	☐
108. Tornozelos/Pés	☐	☐	☐	☐

NOS ÚLTIMOS 7 DIAS	
	Nos últimos 7 dias, você teve algum problema em:	Em sua percepção, esses problemas (referentes aos últimos 7 dias) estão relacionados ao seu trabalho?
109. Pescoço	☐	☐
110. Ombros	☐	☐
111. Parte superior das costas (torácica)	☐	☐
112. Cotovelos	☐	☐
113. Parte inferior das costas (lombar)	☐	☐
114. Punhos/Mãos	☐	☐
115. Quadril/Coxas	☐	☐

116. Joelhos	☐	☐
117. Tornozelos/Pés	☐	☐

f) FADIGA

Nas próximas questões você marcará a opção que mais se aplica à sua resposta em relação: sonolência e moleza, dificuldades de concentração e atenção e projeção da fadiga sobre o corpo.

Escolha UMA das opções.

Itens sobre sonolência e moleza

	Sempre	Muitas vezes	Às vezes	Raramente	Nunca
118. Sinto a cabeça pesada					
119. Sinto moleza no corpo					
120. Sinto moleza nas pernas					
121. Tenho vontade de bocejar durante o trabalho					
122. As minhas idéias não são claras					
123. Estou com sonolência					
124. Sinto os olhos cansados					
125. Tenho dificuldade em me movimentar					
126. Tenho dificuldades em me manter em pé					
127. Eu gostaria de ir me deitar um pouco (durante o horário de trabalho)					

Itens sobre dificuldades em concentração e atenção

	Sempre	Muitas vezes	Às vezes	Raramente	Nunca
128. Preciso me concentrar mais					
129. Não tenho vontade de falar com ninguém					
130. Fico irritado(a) facilmente					
131. Não consigo me concentrar bem					
132. Tenho que pensar outras coisas além do meu trabalho					
133. Minha memória não está boa para o trabalho					
134. Cometo pequenos erros no meu trabalho					
135. Tenho outras preocupações fora meu trabalho					
136. Eu gostaria de estar em forma para o meu trabalho, mas					

não me sinto em condições					
137. Sinto que não estou mais em condições de trabalhar, embora tenha que continuar					

Itens sobre a projeção de fadiga sobre o corpo

	Sempre	Muitas vezes	Às vezes	Raramente	Nunca
138. Sinto dor de cabeça					
139. Ombros pesados					
140. dores nas costas					
141. Dificuldades em respirar					
142. Boca seca					
143. voz rouca					
144. tonturas					
145. Tremores nas pálpebras					
146. Tremores nos membros (braços e/ou pernas)					
147. Sinto-me doente					

g) CARACTERÍSTICAS DO SONO

148. Você tem dificuldade para pegar no sono assim que se deita?

- ☐ Não
☐ Sim
☐ Às vezes

149. Você considera adequado o ambiente da sua casa para o sono?

- ☐ Não
☐ Sim

150. Quais os fatores que costumam atrapalhar seu sono em sua casa? (PODE MARCAR MAIS UMA RESPOSTA)

- ☐ Nada
☐ Barulho do trânsito
☐ Barulho de pessoas ou telefone na casa
☐ Calor
☐ Frio
☐ Iluminação (claridade)
☐ Cheiro ou odor desagradável
☐ Outro:
☐ Qual: _____

151. Você ronca?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 24
☐ Sim
☐ Não sabe. Vá para a pergunta 24

152. Qual é a intensidade do ronco?

- ☐ Tão alto quanto à respiração
- ☐ Tão alto quanto falar
- ☐ Mais alto que falar
- ☐ Muito alto

153. Qual é a frequência do ronco?

- ☐ Não sei, pois durmo sozinho
- ☐ Nunca ou quase nunca
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ Quase todo dia

154. O seu ronco incomoda outras pessoas?

- ☐ Não
- ☐ Sim
- ☐ Não sei

155. Você tem parada respiratória quando está dormindo (apneia)?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 26
- ☐ Sim
- ☐ Não sabe. Vá para a pergunta 26

156. Você se sente cansado ao acordar?

- ☐ Nunca ou quase nunca
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ Quase todo dia

157. Você se sente cansado quando está acordado?

- ☐ Nunca ou quase nunca
- ☐ 1-2 vezes por mês
- ☐ 1-2 vezes por semana
- ☐ 3-4 vezes por semana
- ☐ Quase todo dia

158. Você alguma vez cochilou ou pestanejou (“pescou”) enquanto dirigia?

- ☐ Não. Vá para a pergunta 30
- ☐ Sim
- ☐ Não sabe. Vá para a pergunta 30

	Nunca	Menos de 1x/ MÊS	1x/ MÊS	2-3x/ MÊS	1-2x/ SEMANA	3-6x/ SEMANA	Diariamente
172.Sentar-se ou levantar-se e andar dormindo	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
173.Ranger os dentes	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
174.Engolir e sentir-se sufocado	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

h) DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso	kg
Altura	metros
Cintura	cm
Quadril	cm

Você tomou algum remédio hoje?

☐ Não ☐ Sim

O que tomou? _____

PREENCHER AO ACORDAR

Circule um número:

Como você dormiu	5 (muito bem)	4	3	2	1,(muito mal)
Sentiu-se revigorado ao acordar	5 (totalmente)	4	3	2	1 (nem um pouco)
Sono tranquilo	5 (muito calmo)	4	3	2	1 (muito agitado)
Sono sem interrupções	5 (sim)	4	3	2	1 (acordei cedo demais)
Facilidade em acordar	5 (muito fácil)	4	3	2	1 (muito difícil)
Facilidade em adormecer	5 (muito fácil)	4	3	2	1 (muito difícil)
Quantidade de sonhos	5 (muitos)	4	3	2	1 (nenhum)

Bebidas com cafeína ontem (chá, café, coca, chocolate)

Número: _____

Álcool ontem (número de doses padrão)

Número: _____

PRENCHER NO MOMENTO EM QUE REALIZAR AS COLETAS DE SALIVA**HORA:** _____**TEMPERATURA ORAL:** _____

A ESCALA DE SONOLÊNCIA DE KAROLINSKA apresenta valores de 1 a 9. Os valores ímpares estão acompanhados de uma descrição, já os valores pares não apresentam nada escrito. Neste caso, entende-se que o valor par escolhido é um estado que está entre o número ímpar que antecede e que sucede. Assim, você deverá responder o que melhor descreve **seu estado de sonolência neste momento**.

() Extremamente alerta	1
	2
() Alerta	3
	4
() Nem alerta nem sonolento	5
	6
() Sonolento mas sem dificuldade de manter acordado	7
	8
() Extremamente sonolento, “brigando” com o sono	9
	10

ESCALA MODIFICADA DE BORG tem por objetivo classificar a percepção subjetiva do esforço. Circule uma única pontuação que represente o seu **grau de esforço/fadiga neste momento do dia**, sendo 0 nenhum sintoma de fadiga e 10 representa o máximo esforço/fadiga.

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco Intensa
5	Intensa
6	
7	Muito Intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR

Você sente alguma dor no momento? Se sim, como vc classifica sua dor em relação à intensidade, sendo 0 ausência de dor e 10 o máximo de dor suportável .

0

Ausência
de Dor

10

Máximo de dor
Suportável

Agradecemos sua participação,

Equipe de pesquisa

Tel.: (11) 3061-7712 – Ramal 229

ANEXO V – INSTRUÇÕES PARA A COLETA DE TEMPERATURA ORAL E SALIVA ENTREGUE AOS VOLUNTÁRIOS

COLETA DE TEMPERATURA ORAL

<p>1. Introduzir o termômetro embaixo da língua e deslizá-lo lentamente ao longo da linha da gengiva, em direção à porção posterior da boca.</p> <p>2. Fechar a boca de forma a acomodar seus lábios ao redor do termômetro</p>	<p>3. Ligar o termômetro e aguardar o sinal sonoro.</p> <p>4. Retirar o termômetro e verificar o resultado.</p>	<p>5. Anotar no formulário data, hora e o resultado da temperatura</p>
---	---	---

ANEXO VI - INSTRUÇÕES PARA COLETA DE SALIVA ENTREGUE AOS VOLUNTÁRIOS

CUIDADOS NECESSÁRIOS:

- 1 hora antes do teste: não comer, não beber (exceto água) e não escovar os dentes.
- Não beber água nos últimos 15 minutos antes da coleta.
- Caso perceba que a saliva coletada está com sangue, repetir a coleta

PASSO A PASSO DA COLETA DE SALIVA

ETAPAS:

<p>1. Pegue o tubo com a descrição do número 1 quando for a primeira coleta, ou seja, logo após acordar. Nas coletas seguintes, pegue o número seguinte.</p>	<p>2. Abra a tampa amarela do tubo.</p>	<p>3. Cuspa a saliva no tubo até atingir a marca de 1 mL. Em seguida, tampe o tubo.</p>

<p>4. Escrever no formulário: a data, a hora e o número do tubo coletado.</p>	<p>5. Congelar o tubo, colocando-o no congelador ou no freezer. Levar os tubos e os formulários na próxima ida à empresa. A pesquisadora estará esperando na sala do Serviço de Saúde.</p>	

ANEXO VII – INFORMED CONSENT STATEMENT

Title of the Research Project: “Effects of Night Shift Work on Circadian Rhythms and Chronic Diseases”

You are invited to participate in a research study as a volunteer. Your involvement in this study will begin when you agree to participate with your signature at the end of this document.

Purpose:

The purpose of this study is to understand the cytokine concentration in Sangue and saliva throughout the entire 24 hours day period. It will help us understand inflammation in a healthy person’s body. This information will be compared against that of shift workers and other parameters.

Explanation of Procedure:

You will be asked to fill out a questionnaire containing personal and leisure data, sleep characteristics, presence of disease, pain, and/or fatigue. Then, body measurements will be collected. This session will last between 20 and 60 minutes. Next, at a scheduled date, you will be required to stay in our research facility for 54 hours (3 nights and 2 days), where Sangue samples and saliva samples will be collected by a healthcare professional. These collections will take place every 4 hours. During this stage, your bedtime and feeding will be monitored; and you will not be allowed to perform vigorous exercise. You can expect to have your normal amount of sleep during nightly hours. It is important to know that you will not be submitted to any procedure without your consent and that you can terminate your participation in the study at any time, by informing the researcher in charge. Other subjects will be present at the research facility at the same time.

Benefits:

While there are no direct benefits to you, we hope to contribute to the body of knowledge surrounding the effects of shift work on health.

Discomfort and risk:

The only discomfort that you will experience will be the collection of Sangue samples. No other type of invasive procedure will be performed. The study is not determined to be greater than minimum risk.

Compensation:

For participating in this study you will receive a research participation certificate indicating the total number of hours involved in the research, which you can use it to enrich your professional curriculum.

Health or Life Insurance:

It is important for you to understand that there is no type of health or life insurance that is associated with your participation in this study.

Freedom of Participation:

Your participation in this study is voluntary. If you decide to participate, you may withdraw from the study at any time without penalty or questioning.

Confidentiality of Identity:

Individual subjects will not be identified. The information obtained from this survey will not be in any way related to your identity and cannot be accessed by persons who have no scientific interest. This information or evidence from this study will only be used for publication and statistical and scientific purposes and with complete privacy and anonymity.

Contact:

If you have questions at any time about the study or the procedures, you may contact the primary investigator:

A A Santos Jr., M.S, Ph.D.

Professor of Biochemistry and Molecular Biology

Department of Health and Biomedical Sciences

Adventist University of Health Sciences

671 Winyah Drive, Orlando, FL 32803

Phone: 407-303-7747 ext 1103785

Fax: 407-303-8136

Email: anael.santos@adu.edu

If you feel you have not been treated according to the descriptions in this form, or your rights as a participant in the research study have not been honored during the course of this project, you may contact the:

Institutional Review Board

Adventist University of Health Sciences

671 Winyah Drive, Orlando, FL 32803

(407) 303-5619 T

(407) 303-5671 F

Email: len.archer@adu.edu

I have read this form and received a copy of it. I have had all my questions answered to my satisfaction and I agree to take part in this study.

Full name

Signature

Date: _____, 2014
(Month) (day)

Email to send the Amazon gift-card:

ANEXO VIII - CITI

COLLABORATIVE INSTITUTIONAL TRAINING INITIATIVE (CITI)
BIOMEDICAL RESEARCH - BASIC/REFRESHER CURRICULUM COMPLETION REPORT
 Printed on 10/15/2013

LEARNER	Leana Araujo (ID: 3821484) 671 winyah drive Orlando FLORIDA 32804 USA
DEPARTMENT	Health and Biomedical Science
PHONE	407-303-7747
EMAIL	leanaaraujo@usp.br
INSTITUTION	Adventist University of Health Sciences
EXPIRATION DATE	10/14/2016

BIOMEDICAL RESEARCH - BASIC/REFRESHER : Choose this group to satisfy CITI training requirements for Investigators and staff involved primarily in biomedical research with human subjects.

COURSE/STAGE:	Basic Course/1
PASSED ON:	10/15/2013
REFERENCE ID:	11520002

REQUIRED MODULES	DATE COMPLETED	SCORE
Belmont Report and CITI Course Introduction	10/14/13	3/3 (100%)
History and Ethical Principles	10/14/13	6/6 (100%)
Basic Institutional Review Board (IRB) Regulations and Review Process	10/14/13	5/5 (100%)
Informed Consent	10/14/13	4/4 (100%)
Social and Behavioral Research (SBR) for Biomedical Researchers	10/15/13	4/4 (100%)
Records-Based Research	10/14/13	2/2 (100%)
Genetic Research in Human Populations	10/14/13	2/2 (100%)
Research With Protected Populations - Vulnerable Subjects: An Overview	10/14/13	4/4 (100%)
Vulnerable Subjects - Research Involving Prisoners	10/14/13	4/4 (100%)
Vulnerable Subjects - Research Involving Children	10/14/13	3/3 (100%)
Vulnerable Subjects - Research Involving Pregnant Women, Human Fetuses, and Neonates	10/14/13	3/3 (100%)
FDA-Regulated Research	10/15/13	5/5 (100%)
Vulnerable Subjects - Research Involving Workers/Employees	10/15/13	4/4 (100%)
The IRB Member Module - 'What Every New IRB Member Needs to Know'	10/15/13	7/7 (100%)
Unanticipated Problems and Reporting Requirements in Biomedical Research	10/15/13	6/6 (100%)
Cultural Competence in Research	10/15/13	5/5 (100%)
I Have Agreed to be an IRB Community Member. Now What?	10/15/13	3/5 (60%)

For this Completion Report to be valid, the learner listed above must be affiliated with a CITI Program participating institution or be a paid Independent Learner. Falsified information and unauthorized use of the CITI Program course site is unethical, and may be considered research misconduct by your institution.

Paul Braunschweiger Ph.D.
Professor, University of Miami
Director Office of Research Education
CITI Program Course Coordinator

ANEXO IX - QUESTIONNAIRE FOR RECRUITMENT OF SUBJECTS

Title of the Research Project: “Effects of Night Shift Work on Circadian Rhythms and Chronic Diseases”

Name:		
Phone number:		
Email:		
1. Gender of Interviewee: ☐ Female ☐ Male		
2. Date of Birth: ____/____/____		
3. Have you been currently diagnosed by a doctor with any health problems? ☐ No ☐ Yes		
If yes, which? (select the ones that apply from the following conditions below)	How long?	Are you having any health treatment?
☐ Rheumatoid arthritis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Other musculoskeletal disease. Which? _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Hypertension (high Sanguine pressure)	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Heart disease, chest pain during exercise (angina pectoris)	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Myocardial infarction, coronary thrombosis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Heart failure	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Other cardiovascular disease. Which? _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Repeated respiratory tract infections (including acute sinusitis, tonsillitis, acute bronchitis)	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Chronic bronchitis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Chronic sinusitis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes

If yes, which? (select the ones that apply from the following conditions below)	How long?	Are you having any health treatment?
☐ Asthma	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Pulmonary emphysema	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Pulmonary tuberculosis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Another respiratory disease. Which? _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Severe emotional disturbance (eg. Severe depression)	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Malignant tumor (cancer). Where? _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Obesity	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Diabetic	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Altered cholesterol	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Goiter or other thyroid disease	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Other endocrine or metabolic disease. Which? _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Periodontitis	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
☐ Other problem, illness, or disease. Which? _____ _____	____ years ____ months	☐ No ☐ Yes
4. Are you currently taking any medication? ☐ No ☐ Yes. For how long? _____ years _____ months		
5. Do you currently use tobacco? (cigarettes, cigars, pipe, dip-chew, and or chewing tobacco) If yes, what type and how often? ☐ No ☐ Yes		

6. Do your gums bleed often? ☐ No ☐ Yes				
7. Has anyone ever told you that you need a periodontal or gums treatment? ☐ No ☐ Yes				
8. How likely are you to doze off or fall sleep in the following situations? Answers considering how you have felt over the past week or so.				
Situation	Chance of dozing 0 (would never doze) – 3 (high chance)			
	0 = Would never doze	1 = Slight chance of doze	2 = Moderate chance of doze	3 = High chanc e of doze
Sitting and reading	☐	☐	☐	☐
Watching television	☐	☐	☐	☐
Sitting inactive in a public place – for example, a theater or meeting	☐	☐	☐	☐
	0 = Would never doze	1 = Slight chance of doze	2 = Moderate chance of doze	3 = High chanc e of doze
As a passenger in a car for an hour without a break	☐	☐	☐	☐
Lying down to rest in the afternoon	☐	☐	☐	☐
Sitting and talking to someone	☐	☐	☐	☐
Sitting quietly after lunch (when you've had no alcohol)	☐	☐	☐	☐
In a car, while stopped in traffic	☐	☐	☐	☐
9. Which time of day do you study? ☐ Day: From _____ to _____ ☐ Night: From _____ to _____				
10. Which time of day do you work? ☐ Day: From _____ to _____ ☐ Night: From _____ to _____				
11. Have you ever taken a transmeridian trip? (travel through different time zones – provide the information on your last trip) ☐ No ☐ Yes. When? ____month ____year				
12. What time do you usually go to bed to sleep during week days? Hour:_____				
13. What time do you usually get up during week days? Hour:_____				
14. What is your weight? _____ pounds				

<p>15. What is your height? _____feet _____inches</p>
<p>16-Do you exercise regularly (such as during leisure time or for training)?</p> <p>☐ No</p> <p>☐ Yes. How many days a week? _____ How long/day? _____mins</p> <p>☐ Yes. How many days a week? _____ How long/day? _____mins</p> <p>☐ Yes. How many days a week? _____ How long/day? _____mins</p>
<p>For each question, please select one answer, by checking the box that best describes how you have felt in recent weeks.</p>
<p>17. Approximately what time would you get up if you were entirely free to plan your day?</p> <p>☐ 5:00 AM – 6:30 AM</p> <p>☐ 6:30 AM – 7:45 AM</p> <p>☐ 7:45 AM – 9:45 AM</p> <p>☐ 9:45 AM – 11:00 AM</p> <p>☐ 11:00 AM – 12:00 noon</p>
<p>18. Approximately what time would you go to bed if you were entirely free to plan your evening?</p> <p>☐ 8:00 PM – 9:00 PM</p> <p>☐ 9:00 PM – 10:15 PM</p> <p>☐ 10:15 PM – 12:30 AM</p> <p>☐ 12:30 AM – 1:45 AM</p> <p>☐ 1:45 AM – 3:00 AM</p>
<p>19. If you usually have to get up at a specific time in the morning, how much do you depend on an alarm clock?</p> <p>☐ Not at all</p> <p>☐ Slightly</p> <p>☐ Somewhat</p> <p>☐ Very much</p>
<p>20. How easily do you find it to get up in the morning (when you are not awakened unexpectedly)?</p> <p>☐ Very difficult</p> <p>☐ Somewhat difficult</p> <p>☐ Fairly easy</p> <p>☐ Very easy</p>
<p>21. How alert do you feel during the first half hour after you wake up in the morning?</p> <p>☐ Not at all alert</p> <p>☐ Slightly alert</p> <p>☐ Fairly alert</p> <p>☐ Very alert</p>

22. How *hungry* do you feel during the *first half hour* after you wake up?

- ☐ Not at all hungry
- ☐ Slightly Hungry
- ☐ Fairly hungry
- ☐ Very hungry

23. During the *first half hour* after you wake up in the morning how do you feel?

- ☐ Very tired
- ☐ Fairly tired
- ☐ Fairly refreshed
- ☐ Very refreshed

24. If you had no commitments the next day, what time would you go to bed compared to your usual bedtime?

- ☐ Seldom or never later
- ☐ Less than 1 hour later
- ☐ 1 – 2 hours later
- ☐ More than 2 hours later

25. You have decided to do physical exercise. A friend suggests that you do this for one hour twice a week, and the best time for him is between 7:00 and 8:00 AM. Bearing in mind nothing but your own internal “clock,” how do you think you would perform?

- ☐ Would be in good form
- ☐ Would be in reasonable form
- ☐ Would find it difficult
- ☐ Would find it very difficult

26. At approximately what time in the evening do you feel tired, and, as a result, in need of sleep?

- ☐ 8:00 PM – 9:00 PM
- ☐ 9:00 PM – 10:15 PM
- ☐ 10:15 PM – 12:45 AM
- ☐ 12:45 AM – 2:00 AM
- ☐ 2:00 AM – 3:00 AM

27. You want to be at your peak performance for a test that you know is going to be mentally exhausting and will last two hours. You are entirely free to plan your day. Considering only your “internal clock,” which one of the four testing times would you choose?

- ☐ 8:00 AM – 10:00 AM
- ☐ 11:00 AM – 1:00 PM
- ☐ 3:00 PM – 5:00 PM
- ☐ 7:00 PM – 9:00 PM

28. If you got into bed at 11:00 PM, how tired would you be?

- ☐ Not at all tired
- ☐ A little tired
- ☐ Fairly tired
- ☐ Very tired

29. For some reason you have gone to bed several hours later than usual, but there is no need to get up at any particular time the next morning. Which one of the following are you most likely to do?

- ☐ Will wake up at usual time, but will not fall back asleep
- ☐ Will wake up at usual time and doze thereafter
- ☐ Will wake up at usual time, but will fall asleep again
- ☐ Will not wake up until later than usual

30. One night you have to remain awake between 4:00 AM and 6:00 AM in order to carry out a night watch. You have no time commitments the next day. Which one of the alternatives would suit you best?

- ☐ Would not go to bed until the watch is over
- ☐ Would take a nap before and sleep after
- ☐ Would take a good sleep before and nap after
- ☐ Would sleep only before the watch

31. You have two hours of hard physical work. You are entirely free to plan your day. Considering only your internal "clock," which of the following times would you choose?

- ☐ 8:00 AM – 10:00 AM
- ☐ 11:00 AM – 1:00 PM
- ☐ 3:00 PM – 5:00 PM
- ☐ 7:00 PM – 9:00 PM

32. You have decided to do physical exercise. A friend suggests you do this for one hour twice a week. The best time for her is between 10:00 PM and 11:00 PM. Bearing in mind only your internal "clock," how well do you think you would perform?

- ☐ Would be in good form
- ☐ Would be in reasonable form
- ☐ Would find it difficult
- ☐ Would find it very difficult

33. Suppose you can choose your own work hours. Assume that you work a five-hour day (including breaks), your job is interesting, and you are paid based on your performance. At approximately what time would you choose to begin?

- ☐ 5 hours starting between 4:00 AM and 8:00 AM
- ☐ 5 hours starting between 8:00 and 9:00 AM
- ☐ 5 hours starting between 9:00 AM and 2:00 PM
- ☐ 5 hours starting between 2:00 PM and 5:00 PM
- ☐ 5 hours starting between 5:00 PM and 4:00 AM

34. At approximately what time of day do you usually feel your best?

- ☐ 5:00 AM – 8:00 AM
- ☐ 8:00 AM – 10:00 AM
- ☐ 10:00 AM – 5:00 PM
- ☐ 5:00 PM – 10:00 PM
- ☐ 10:00 PM – 5:00 AM

35. One hears about “morning types” and “evening types.” Which one of these types do you consider yourself to be?

- ☐ Definitely a morning type
- ☐ Rather more a morning type than an evening type
- ☐ Rather more an evening type than a morning type
- ☐ Definitely an evening type

ANEXO X – TABELAS E GRÁFICOS EXTRAS

Tabela 43 - Parâmetros do ritmo circadiano da temperatura oral, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
Temperatura						
	Diurno	Trabalho	36,23 (0,56)	0,34 (0,06-0,62)	15:44 (12:43-18:51)	0,01**
	Diurno	Folga	36,25 (0,46)	0,52 (0,08-0,96)	14:35 (10:19-17:46)	0,02*
	Diurno	Trabalho e Folga	36,24 (0,51)	0,40 (0,20-0,61)	15:12 (13:31-16:51)	0,00**
Temperatura						
	Noturno	Trabalho	36,44	0,16	19:20	0,12
	Noturno	Folga	36,40	0,17	19:06	0,16
	Noturno	Trabalho e Folga	36,42 (0,18)	0,16 (0,03-0,30)	19:13 (15:16 -22:54)	0,01**
Temperatura						
	Noturno-Férias	Trabalho	35,99	0,35	15:56	0,10
	Noturno-Férias	Folga	35,82	0,30	15:33	0,15
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	35,90 (0,84)	0,33 (0,07-0,58)	15:45 (12:44-19:19)	0,01**

Nota:

EP = erro-padrão

IC = intervalo de confiança de 95%

*p<0,05

**p<0,01

Tabela 44 - Parâmetros do ritmo circadiano da melatonina, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
Melatonina						
	Diurno	Trabalho	14,62 (3,79)	8,38 (3,94-12,81)	01:25 (23:40-04:18)	0,00**
	Diurno	Folga	15,53 (5,90)	7,18 (0,34-14,01)	02:19 (21:49-07:54)	0,04*
	Diurno	Trabalho e Folga	15,02 (4,71)	7,79 (4,61-10,97)	01:48 (00:11-03:54)	0,00**
Melatonina						
	Noturno	Trabalho	13,43 (4,13)	3,16 (0,74-5,58)	01:26 (22:02-07:36)	0,01**
	Noturno	Folga	15,36	2,91	22:24	0,32
	Noturno	Trabalho e Folga	14,34 (4,55)	2,81 (0,12-5,50)	00:01 (20:29-06:28)	0,03*
Melatonina						
	Noturno-Férias	Trabalho	21,68	6,40	01:33	0,10
	Noturno-Férias	Folga	16,52	8,39	04:06	0,32

	Noturno- Férias	Trabalho e Folga	19,39 (5,65)	6,88 (1,99-11,78)	02:51 (20:40-06:29)	0,01**
--	--------------------	---------------------	--------------	-------------------	---------------------	--------

Nota:

EP = erro-padrão

IC = intervalo de confiança de 95%

*p<0,05

**p<0,01

Tabela 45 - Parâmetros do ritmo circadiano do cortisol, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
Cortisol						
	Diurno	Trabalho	0,13	0,08	06:28	0,08
	Diurno	Folga	0,17 (0,06)	0,07 (0,01-0,14)	08:34 (01:40-12:31)	0,02*
	Diurno	Trabalho e Folga	0,15 (0,06)	0,09 (0,05-0,13)	07:54 (03:18-11:28)	0,00**
Cortisol						
	Noturno	Trabalho	0,11 (0,01)	0,06 (0,02-0,09)	08:14 (05:40-10:24)	0,00**
	Noturno	Folga	0,12 (0,07)	0,05 (0,00-0,09)	07:26 (03:54-10:53)	0,01**
	Noturno	Trabalho e Folga	0,12 (0,05)	0,06 (0,04-0,08)	07:49 (06:08-09:28)	0,00**
Cortisol						
	Noturno-Férias	Trabalho	0,14 (0,07)	0,08 (0,03-0,13)	06:40 (03:54-13:29)	0,00**
	Noturno-Férias	Folga	0,13 (0,05)	0,10 (0,00-0,19)	06:37 (04:10-13:43)	0,04*
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	0,14 (0,06)	0,09 (0,06-0,13)	06:21 (04:46-09:54)	0,00**

Nota:

EP = erro-padrão

IC = intervalo de confiança de 95%

*p<0,05

**p<0,01

Tabela 46 - Parâmetros do ritmo circadiano das citocinas, período de 24 horas, nos grupos e nas situações de trabalho de uma empresa do setor de bebidas da cidade de Uberlândia-MG, 2014.

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
IL-1β						
	Diurno	Trabalho	8,76	5,67	09:06	0,06
	Diurno	Folga	10,40	7,86	06:22	0,06
	Diurno	Trabalho e Folga	9,35 (6,09)	6,06 (2,40-9,72)	07:54 (04:23-11:46)	0,00**
IL-1β						
	Noturno	Trabalho	9,70	3,91	11:39	0,40
	Noturno	Folga	10,48	6,15	07:04	0,22
	Noturno	Trabalho e Folga	10,2	4,62	08:11	0,16

Variável	Grupo	Situação de Trabalho	MESOR (EP)	Amplitude (IC)	Acrofase (IC)	p
IL-1 β	Noturno-Férias	Trabalho	6,14	2,45	01:56	0,08
	Noturno-Férias	Folga	-	-		-
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	6,69	3,15	00:57	0,45
IL-6	Diurno	Trabalho	8,13	2,2	05:13	0,09
	Diurno	Folga	2,62 (1,81)	0,85 (0,02-1,68)	02:20 (12:58-01:09)	0,04*
	Diurno	Trabalho e Folga	6,13 (7,35)	1,69 (0,29-3,10)	04:45 (22:10-06:26)	0,02*
IL-6	Noturno	Trabalho	7,69	2,97	05:16	0,05*
	Noturno	Folga	6,25 (4,59)	3,20 (0,01-6,39)	04:33 (19:56-06:54)	0,04*
	Noturno	Trabalho e Folga	6,93 (5,01)	3,06 (1,00-5,13)	04:47 (03:11-07:12)	0,00**
IL-6	Noturno-Férias	Trabalho	3,89 (1,78)	0,84 (1,68-0,01)	23:43 (13:38-01:36)	0,04*
	Noturno-Férias	Folga	6,48	2,99	01:49	0,07
	Noturno-Férias	Trabalho e Folga	5,00	1,71	01:15	0,53

Nota:

EP = erro-padrão

IC =intervalo de confiança de 95%

**p<0,01

*p<0,05

Tabela 47: Resumo dos resultados da presença de ritmicidade circadiana das variáveis principais do presente estudo.

VARIÁVEL	FATORES	GRUPOS		
		Diurno	Noturno	Noturno-Férias
TEMPERATURA ORAL	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	Presente	Presente
	Dia de trabalho	Presente	-	-
	Dia de folga	Presente	-	-
MELATONINA	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	Presente	Presente
	Dia de trabalho	Presente	-	-
	Dia de folga	Presente	Presente	

continua

VARIÁVEL	FATORES	GRUPOS		
		Diurno	Noturno	Noturno-Férias
CORTISOL	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	Presente	Presente
	Dia de trabalho	-	Presente	Presente
	Dia de folga	Presente	Presente	Presente
IL-1 β	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	-	-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
IL-6	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	Presente	Presente
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	Presente	Presente	
SONOLÊNCIA	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	Presente	-	-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga		Presente	
FADIGA	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-	-	-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
DOR	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-	-	-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-

Tabela 48: Resumo esquemático dos resultados com significância estatística das variáveis principais do presente estudo.

VARIÁVEL	FATORES	GRUPOS		
		DIURNO	NOTURNO	NOTURNO-FÉRIAS
aMT6s	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>
	<i>Dia de folga agrupado</i>
CORTISOL	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga			-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-	
IL-1 β	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-	-	-
	Dia de trabalho	-	-
	Dia de folga	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-

IL-6	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga			-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-	

continua

SONOLÊNCIA				
	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-	
FADIGA				
	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-
	Dia de trabalho	-
	Dia de folga	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-	
DOR				
	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga
	Dia de trabalho	-	-	-
	Dia de folga	-	-	-
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>		-	
	<i>Dia de folga agrupado</i>		-	
DURAÇÃO DO SONO PRINCIPAL				
	Semana toda ou dia de trabalho e dia de folga	-
	Dia de trabalho	-
	Dia de folga	-		
	<i>Dia de trabalho agrupado</i>
	<i>Dia de folga agrupado</i>			

DURAÇÃO DO COCHILO

Semana toda ou dia
de trabalho e dia de
folga

Dia de trabalho

Dia de folga

*Dia de trabalho
agrupado
Dia de folga
agrupado*

-

-

-

-

-

-

-

-

-

Figura 29: Acrofases de diferentes variáveis em Dia de Trabalho dos trabalhadores noturnos (N = 14).

ANEXO XI – CURRÍCULOS LATTES

Leana Gonçalves Araujo Burgos

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7329370639225527>

Última atualização do currículo em 23/04/2015

Doutoranda em Saúde do Trabalhador pela Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo - USP. Concluiu o mestrado em Cronobiologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP em 2008. Possui especialização Lato Sensu em Fisioterapia Traumatológica e Especialização em Medicina Chinesa - Acupuntura. É graduada em Fisioterapia. Atualmente ministra as disciplinas: 1-Fisiologia aplicada ao Trabalho e 2- Doenças Ocupacionais no curso de Especialização em Ergonomia 3-Metodologia da Pesquisa Científica em outros cursos de Especialização e 4- Atividade Física na Gestação para o curso de Especialização em Medicina do Esporte. Realiza produção científica nas seguintes áreas: Ritmos biológicos, Ergonomia, Trabalho em turnos, Fisiologia humana, Força e Fadiga muscular, Processo Inflamatório, Eletromiografia e Dinamometria isocinética. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome Leana Gonçalves Araujo Burgos
Nome em citações bibliográficas ARAUJO, L. G.;BURGOS, L.G.A.;BURGOS, L. G. A.

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.
 Rua Dr Arnaldo 715
 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil
 Telefone: (11) 30617712
 URL da Homepage: leanaaraujo@yahoo.com.br ou leanaaraujo@usp.br

Formação acadêmica/titulação

2011 Doutorado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
 Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
 Título: Efeitos do trabalho noturno nos ritmos circadianos de marcadores do processo inflamatório,
 Orientador: Cláudia Roberta de Castro Moreno.
 Coorientador: Silvana Auxiliadora Bordin da Silva.
 Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
 Palavras-chave: Ritmos Biológicos; inflamação; trabalho em turnos e noturno; ciclo vigília-sono.

2006 - 2008 Mestrado em Psicobiologia (Conceito CAPES 7).
 Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.
 Título: Ritmo Circadiano da Força Muscular Isocinética e da Fadiga Isométrica, Ano de Obtenção: 2008.
 Orientador: Marco Túlio de Mello.
 Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
 Palavras-chave: Ritmo Circadiano; Fadiga Muscular; Força Muscular Isocinética; Nível de Alerta; Humor.
 Grande área: Ciências da Saúde

Claudia Roberta de Castro Moreno

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 (*) - CA SN - Saúde Coletiva e Nutrição**

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

Última atualização do currículo em 08/05/2015

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, Estados Unidos, de agosto de 1996 a julho de 1997. Realizou pós-doutoramento na Faculdade de Saúde Pública/USP e no Instituto do Sono/Unifesp com bolsa de Jovem Pesquisador da Fapesp com duração de quatro anos. É Profa. Associada da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, membro da diretoria da Working Time Society e membro da Comissão de Avaliação Trienal da área de Saúde Coletiva da CAPES. Foi 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 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. Neste contexto publicou estudos relacionados a sono, ritmos biológicos, problemas cardiovasculares, metabolismo e nutrição. É pesquisadora visitante do Stress Research Institute, Universidade de Estocolmo, Suécia, até julho de 2015. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Claudia Roberta de Castro Moreno
Nome em citações bibliográficas	MORENO, CRC; MORENO, CLAUDIA ROBERTA; MORENO, C.; MORENO, C.R.; Moreno, C. R.; Moreno, C. R. C.; MORENO, C. R. de C.; Moreno, Claudia R. de C.; Moreno, Claudia Roberta de Castro; MORENO, Cláudia RC; de CASTRO MORENO, Claudia Roberta; MORENO, CLAUDIA; C R Castro Moreno; CASTRO MORENO, CLAUDIA ROBERTA

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. 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.
--------------------	---