

**EFEITOS DO HORÁRIO DE DESEMPENHO DE ATIVIDADE LABORAL E DE HÁBITOS DE VIDA
 SOBRE ASPECTOS METABÓLICOS E REPRODUTIVOS EM UMA POPULAÇÃO
 DA CIDADE DE BAURU-SP, BRASIL**

Victor Rezende Madureira¹, Aline Natália Guerreiro¹
 Alberto De Vitta^{1,2}, Nicolý Machado Maciel²
 Sara Nader Marta^{1,2}, Rita Luiza Peruquetti^{1,2,3}

RESUMO

Ritmos circadianos podem ser definidos como mudanças em eventos fisiológicos e comportamentais que ocorrem em um período de 24 horas. O objetivo do presente trabalho foi avaliar como mudanças nos ritmos circadianos, exibida por trabalhadores noturnos/de turnos, contribuem para o desenvolvimento e para a prevalência de síndromes metabólicas, como diabetes, hipertensão e obesidade, quando associadas com fatores como idade, gênero e hábitos de alimentação e tabagistas. Esse estudo também considerou a influência de todos os fatores supracitados na manutenção da fertilidade dos indivíduos. Dados foram coletados por meio da aplicação de um questionário respondido por uma população de 600 indivíduos de ambos os gêneros na cidade de Bauru, São Paulo, Brasil. Indivíduos de ambos os gêneros foram agrupados em três categorias de idade: 20-35 anos; 39-59 anos; e acima de 60 anos. Cada categoria de gênero/idade continha 100 indivíduos (n=600; 45 homens e 12 mulheres eram trabalhadores noturnos/turno; e 255 homens e 288 mulheres eram trabalhadores de horário comercial). Nossos resultados não demonstram mudanças nos fatores considerados (incidência de diabetes, hipertensão ou obesidade) entre os trabalhadores noturnos/turno de ambos os sexos mais jovens (20-35 anos). Mulheres trabalhadoras noturnas/turno na categoria "36-59 anos" apresentaram alta incidência de hipertensão, e a hipertensão estava associada com maus hábitos de alimentação e tabagismo. Homens acima de 60 anos que trabalharam em turno/noturno apresentaram alta incidência de diabetes, hipertensão e obesidade e todos esses fatores foram associados com tabagismo. Em conclusão, nossos dados demonstraram o efeito do tempo de exposição às alterações nos ritmos circadianos sobre a prevalência de síndromes metabólicas. Também observamos que mulheres são mais susceptíveis a essas alterações do que homens. Os dados de fertilidade coletados no presente estudo foram inconclusivos.

Palavras-chave: Ritmos Circadianos. Trabalho noturno/turno. Síndrome Metabólica. Fertilidade.

1-Centro de Ciências da Saúde, Universidade Sagrado Coração-USC, Bauru, São Paulo, Brasil.

ABSTRACT

Effects of Work Hours and Lifestyle on Metabolic and Reproductive Facets of a Brazilian Population (Bauru, Sao Paulo, Brazil)

Circadian rhythms can be defined as changes in physiological and behavioral events within a 24 hours period. The aim of the present study was to evaluate how changes to circadian rhythms in shift workers contribute to the development and the prevalence of metabolic disorders, such as diabetes, hypertension, obesity when associated with factors such as gender, age, and smoking and eating habits. This study also considers the influence of these factors on individual fertility. The study was performed by analyzing data collected in a survey. The survey was answered by a population of 600 individuals of both genders in the city of Bauru, São Paulo State, Brazil. Individuals of both genders were grouped in three different age categories: 20-35 years old; 36-59 years old; and 60 years old and older. Each age/gender category contained one hundred individuals (n= 600; 45 men and 12 women were shift workers, and 255 men and 288 women worked regular business hours). Our results showed no changes in the factors considered (incidence of diabetes, hypertension, and obesity) among younger shift workers (20-35 years old) of either gender in our population. Shift-working women in the "36-59 years old" category presented a high incidence of hypertension, and this hypertension was associated with poor diet and smoking habits. Shift-working men in the "60 years old and older" category presented high incidences of diabetes, hypertension, and obesity; all of these factors were associated with smoking habits. In conclusion, our data showed the effect of the extent of circadian rhythm disruption on the prevalence of metabolic syndrome. We also found that women seem to suffer the effects of the circadian rhythm disruption earlier in life than men. Fertility data were not conclusive in our study.

Key words: Circadian Rhythms. Shift Work. Metabolic Syndrome. Fertility.

2-Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação-PRPPG, Universidade Sagrado Coração-USC, Bauru, São Paulo, Brasil.

INTRODUÇÃO

A cronobiologia pode ser definida como um estudo das características temporais da matéria viva, em todos os seus níveis de organização, o que inclui o estudo dos ritmos biológicos (Pereira e colaboradores, 2008).

Os ritmos biológicos se manifestam em todas as variáveis de um organismo (moleculares, bioquímicas, fisiológicas e comportamentais) e atuam como o relógio biológico de todos os seres vivos, incluindo os seres humanos (Pinto e Mello, 1998).

Esses ritmos biológicos são classificados em três grupos principais. Os circadianos são aqueles ritmos endógenos que se expressam em um período de aproximadamente 24 horas ($20h \pm 4h$).

Alguns exemplos de ciclos circadianos são a alternância entre atividade-reposo, diversos ritmos hormonais, bem como o ritmo de temperatura corporal.

Os ritmos infradianos são aqueles que ocorrem em períodos maiores do que 28 horas. Exemplos clássicos deste tipo de ritmos são: a reprodução estacional de alguns animais (com um período próximo de um ano); o período menstrual da mulher de 28 dias; e os ritmos circalunares típicos de espécies que vivem próximo a regiões costeiras. Já os ritmos ultradianos são aqueles que têm duração menor do que 20 horas (Pereira e colaboradores, 2008).

Diversos hormônios hipotalâmicos, região do cérebro responsável pelo controle da fome e sede, regulação da temperatura corpórea e síntese de alguns hormônios, são secretados de maneira ultradiana, assim como nosso nível de consciência e atenção mostra marcados ritmos ultradianos: durante o sono, temos alternâncias regulares de diferentes fases (sono R.E.M (Rapid Eye Movement) ou sono não R.E.M), ao mesmo tempo em que durante o dia temos picos de elevada atenção, alternando com períodos de menor atenção ou até sonolência (a duração dessas alternâncias é de aproximadamente 90 minutos) (Yu e colaboradores, 2014).

Todos esses ritmos são controlados por sincronizadores externos como a luz, a alimentação, entre outros, mas também persistem sem estas pistas ambientais, o que os caracteriza como ritmos gerados endogenamente (Pereira e colaboradores, 2008).

Um dos ritmos endógenos bastante estudados atualmente em trabalhadores de turnos e noturnos é o ciclo vigília-sono devido sua influência em processos fisiológicos dos organismos, bem como nos aspectos psicológicos e sociais dos mesmos (Santos e Inocente, 2006).

À noite, em termos biológicos, é o momento no qual o organismo se prepara para o período de repouso. Os trabalhadores do serviço noturno têm um desgaste psicofisiológico maior do que aqueles que trabalham durante o dia, pois trabalham no momento em que as funções orgânicas encontram-se diminuídas (Lisboa e colaboradores, 2006).

Um estudo realizado por Gemelli e colaboradores (2008) demonstrou que trabalhadores noturnos ou de turnos sofrem alterações metabólicas relacionadas com a má qualidade do sono, redução do estado de alerta, alterações músculo-esqueléticas, tensão arterial, altas taxas de dislipidemias, alterações gastrointestinais, maior índice de massa corporal e resistência à insulina, além de prejuízo nos aspectos sociais.

Essas alterações da saúde são multicausais, porém são amplamente influenciadas pela alteração no ciclo biológico natural do organismo humano e podem influenciar o surgimento de síndromes metabólicas (Gemelli e colaboradores, 2008).

Com relação à saúde reprodutiva masculina, embora não se tenha observado associação significativa entre trabalho em turno e infertilidade masculina, têm-se observado que trabalhadores de turno rotativo possuem um aumento significativo do risco de desenvolver câncer de próstata quando comparados com os trabalhadores de noites fixas (Kubo e colaboradores, 2006).

Apesar desse aumento do risco de câncer em trabalhadores que atuam em turnos ou durante o período noturno ter sua principal relação com a supressão na produção normal da melatonina pela exposição à luz de noite, os estudos ainda são inconclusivos para fazer tal afirmação, pela complexidade e multicausalidade que envolve tais processos (Izu e colaboradores, 2011).

Outras evidências indicam que os ritmos biológicos possuem um papel no controle da fertilidade, por meio do controle do peso corporal (Willemijntje e Hoogerwerf, 2009).

Estudos apontam que a falta de ritmicidade biológica, como a que ocorre com os trabalhadores de turno ou noturnos, induz a um aumento do risco de obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (Karlsson e colaboradores, 2001; Morikawa e colaboradores, 2007).

Com relação à saúde feminina, a obesidade tem sido indicada como um dos fatores mais impactantes sobre a fertilidade, as complicações obstétricas e a saúde da prole (Chu e colaboradores, 2008; Gluckman e colaboradores, 2008; Lash e Armstrong, 2009; Deugarte e colaboradores, 2010).

A obesidade contribui para falhas no processo ovulatório e pode aumentar as taxas de ocorrência de abortos espontâneos (Lashen e colaboradores, 2004; Metwally e colaboradores, 2008; Deugarte e colaboradores, 2010).

Além disso, mulheres obesas estão mais propensas a desenvolver diabetes gestacional e pré-eclâmpsia (Chu e colaboradores, 2008; Gluckman e colaboradores, 2008; Lash e Armstrong, 2009; Deugarte e colaboradores, 2010).

Além de influenciar a saúde da própria mulher, a obesidade parece afetar a saúde da prole também, pois filhos de mulheres obesas possuem uma maior incidência de macrossomia, quando o recém-nascido é definido como aquele com peso de nascimento superior a 4000 g a 4500 g, sendo essa definição variável (Ministério da Saúde, 2004), além de um risco aumentado de desenvolvimento de obesidade e outras síndromes metabólicas quando adultos (Deugarte e colaboradores, 2010).

A falta de sincronização circadiana, induzida tipicamente pelo trabalho em turnos, pode impactar negativamente a saúde causando várias manifestações, como por exemplo, o desbalanço na homeostase de glicose e de lipídeos, a reversão nos ritmos de secreção de cortisol e melatonina, além da perda gradual da ritmicidade dos genes clock (Kim e colaboradores, 2015).

Porém, com o passar do tempo, percebe-se que os trabalhadores começam a apresentar não somente problemas fisiológicos, mas também alguns distúrbios que afetam tanto em sua produção de trabalho quanto na vida social, familiar e emocional deste indivíduo (Pinto e Mello, 1998).

Como já foi visto, o trabalho em turnos ou noturnos influenciam na saúde de seus trabalhadores por desregularem seus ritmos biológicos, isso aliado a um estilo de vida precário, seja pela falta de tempo para as atividades fora do horário de trabalho, níveis e condições socioeconômicas ou mesmo hábitos alimentares, tabagismo, alcoolismo e a falta de atividades físicas podem aumentar ainda mais os efeitos negativos na saúde do trabalhador e sua capacidade de trabalho (Borges, 2006).

O presente trabalho teve como objetivo identificar as possíveis relações entre as alterações que o trabalho noturno/em turno causa no organismo humano, principalmente as alterações relacionadas com o desenvolvimento de síndromes metabólicas e com a prevalência de infertilidade, tanto masculina quanto feminina. Os resultados provenientes deste trabalho serão importantes, pois devido ao grande número de pessoas que atualmente trabalham no período noturno ou em turnos, nos mais diversos setores da sociedade, entre eles nos setores que se propõe a realizar atividades de importante valor social como os profissionais das 'áreas da saúde', é preciso prezar pelo bem estar destes trabalhadores e pela qualidade do trabalho por eles prestados, demonstrando os efeitos deste tipo de ocupação na saúde e na vida dos mesmos.

Sendo assim, as análises realizadas no presente estudo tiveram como objetivo principal identificar como fatores, tais como, (a) idade; (b) gênero; (c) trabalho noturno ou em turno; (d) maus hábitos de alimentação e; (e) hábitos tabagistas, isoladamente ou correlacionados, influenciam na prevalência de (a) diabetes; (b) hipertensão; (c) obesidade e; (d) problemas de fertilidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho utilizou como fonte de informações um questionário elaborado para obtenção das informações de interesse em uma amostra composta por 600 indivíduos com 20 anos ou mais, residentes na zona urbana da cidade de Bauru (São Paulo, Brasil).

A referida amostra foi delimitada por delineamento transversal utilizando-se como base a grade dos setores censitários do município, de acordo com o censo

demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), (2010).

O referido questionário foi aplicado entre outubro de 2012 e outubro de 2013. A autorização para aplicação deste questionário foi obtida junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Sagrado Coração (USC), sob o número de processo 251/97.

Primeiramente, foram definidos grupos de idade e sexo, denominados domínios amostrais, para quais serão garantidos números mínimos na amostra que permitam análises posteriores.

Os domínios amostrais foram: 20 a 35 anos masculinos; 20 a 35 anos femininos; 36 a 59 anos masculinos; 36 a 59 anos femininos; 60 anos ou mais masculinos e 60 anos ou mais femininos. O cálculo da amostra teve como base a proporção estimada nos subgrupos populacionais de 50% ($p = 0,50$), por ser a variabilidade máxima que leva à obtenção de tamanhos de amostras conservadoras; o coeficiente de confiança de 95% ($z=1,96$) na determinação dos intervalos de confiança das estimativas; o erro de amostragem de 10%, indicando que a amplitude entre a estimativa da amostra e o parâmetro populacional não deveria exceder esse valor ($d=0,1$); e o efeito do desenho ($deff$) igual a 2. Com isto, o tamanho amostral para grupo foi de, no mínimo 200 indivíduos (100 do sexo masculino e 100 do feminino), totalizando 600 participantes.

O sorteio da amostra foi calculado por conglomerado em dois estágios. Os setores censitários constituíram as unidades primárias de amostragem (UPAS) e os domicílios, as secundárias.

Foram sorteadas as UPAS com probabilidade proporcional ao seu tamanho por sorteio sistemático. As unidades de amostragem foram obtidas pela Pesquisa Nacional de Amostras de Domicílio de 2010, que produz uma listagem dos endereços dos domicílios particulares de cada setor censitário.

Foram sorteados 50 setores censitários urbanos dos 476 identificados. Para cada setor censitário foi determinado o número de domicílios a serem sorteados, calculada a razão do número médio de indivíduos pelo número de domicílio em cada domínio amostral (ri) (Alves, 2002).

Estimou-se, portanto, que deveriam ser visitados cerca de 12 domicílios por setor censitário. Esses domicílios foram sorteados de forma sistemática e foram considerados elegíveis para serem entrevistados todos os indivíduos residentes nos domicílios sorteados. No caso de recusa, novo domicílio foi sorteado.

Foram considerados como perda os indivíduos não localizados após quatro visitas, sendo pelo menos uma no período noturno e uma no final de semana, além daqueles que se encontravam impossibilitados de responder por motivo de viagem.

E recusas, aqueles que se negaram a responder o questionário por opção pessoal. Indivíduos institucionalizados (asilos, hospitais, prisões etc.) e que não tivessem condições mentais para responder foram excluídos do estudo. Os idosos foram submetidos ao mini-exame do Estado Mental no início do questionário, para avaliar seu estado cognitivo e verificar assim, a confiabilidade das respostas. Os participantes que marcaram abaixo de 27 pontos foram excluídos (Folstein e colaboradores, 1975; Icaza e colaboradores, 1999).

Questões importantes que figuravam no conteúdo do questionário aplicado referiam-se à obtenção de informações como: idade e gênero dos indivíduos; período de desempenho de atividade laboral; hábitos de tabagismo; hábitos alimentares; ocorrência de distúrbios metabólicos, como diabetes, hipertensão e obesidade; e características da fertilidade dos indivíduos.

Considerou-se como trabalhadores de turnos aqueles que responderam que trabalhavam em pelo menos 4 horas no período da noite (por exemplo: tarde e noite; noite e manhã; ou somente noite), sendo considerado noite o horário após as 19h, onde a luz solar normalmente não está mais incidindo diretamente sobre a superfície terrestre.

Para enquadramento nesta categoria somente foram considerados os trabalhadores que disseram desempenhar a função laboral considerada no presente estudo por mais de 10 anos.

Para determinar os indivíduos com hábitos tabagistas foram considerados os indivíduos que responderam serem fumantes e, também, os ex-fumantes. Com relação aos hábitos alimentares, foram considerados que

os indivíduos com maus hábitos alimentares foram aqueles que ingeriam pelo menos 3 alimentos pouco saudáveis da lista contida no questionário (por exemplo: batata frita, hambúrgues, embutidos, refrigerantes, etc) em uma frequência maior ou igual a 3 vezes por semana. Os indivíduos diabéticos e hipertensos considerados no presente trabalho foram os que responderam que haviam recebido um diagnóstico da referida condição nos últimos 12 meses.

Para determinação dos indivíduos obesos foram realizados cálculos de Índice de Massa Corporal (IMC) em todos os indivíduos da amostra populacional estudada, tendo sido considerados obesos os indivíduos que apresentaram IMC maior ou igual a 30Kg/m², segundo o Consenso Bariátrico (2008).

Para avaliar as questões da fertilidade dos indivíduos da amostra estudada, foram aplicadas questões que investigavam se: (a) os indivíduos não tiveram filhos por opção ou se não houve sucesso nas tentativas de reprodução; (b) qual o principal motivo que esses indivíduos atribuíam ao insucesso na tentativa de ter filhos (foram relatados problemas fisiológicos, psicológicos, patológicos, etc); (c) se o insucesso reprodutivo ocorreu enquanto os indivíduos desempenhavam a atividade laboral citada no questionário (ou seja, a atividade que foi considerada para determinar se o indivíduo trabalhava ou não em turnos).

Para a análise estatística dos dados, a normalidade destes foi testada por meio da análise do Skewness e do Kurtosis (Ha e Ha, 2007) e a homogeneidade de variância pelo teste F max (Zar, 1999).

Posteriormente, com o intuito de testar a relação entre a idade, o gênero e o período de desempenho da atividade laboral principal (associados ou não a maus hábitos alimentares e a hábito tabagista), afetou a prevalência de diabetes, hipertensão e obesidade na população estudada, foi aplicado o teste de Fisher (Zar, 1999). Os testes foram aplicados por meio do software Estatística – Versão 10. Foram considerados resultados estatisticamente significativos os que apresentaram valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Influência do trabalho em turnos sobre a incidência de diabetes, hipertensão e obesidade. Considerando-se a primeira classe de faixa etária analisada no presente estudo, 20-35 anos, é possível observar que a execução de atividade laboral em turno não foi relacionada com o aumento da incidência de síndromes metabólicas, como diabetes, hipertensão e obesidade, tanto em homens (Figura 1a) quanto em mulheres (Figura 1d).

Todas as diferenças mais expressivas observadas entre os grupos nesta faixa etária equivalem a diferenças de pouco mais de 10% tendo sido, portanto, não significativas.

Na faixa etária de 36 a 59 anos, foi possível visualizar que entre os homens o desenvolvimento de atividades laboral em turnos também não esteve relacionado com a incidência de diabetes, hipertensão ou obesidade (Figura 1b).

Já em relação aos dados da população feminina, foi possível evidenciar que o índice de incidência de hipertensão foi significativamente superior em mulheres que executaram atividade laboral em turno/noturno quando comparados com os dados de mulheres que executaram atividade laboral em horário comercial (Figura 1e).

Na faixa etária de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, foi observado que na população masculina as três síndromes metabólicas avaliadas (diabetes, hipertensão e obesidade) foram mais frequentes em homens que executaram atividade laboral em turno, porém a diferença mais evidente, confirmada pela existência de diferença estatística com valor de $p \leq 0,05$, relaciona-se com a maior incidência de obesidade nos trabalhadores de turno (Figura 1c).

Não foi possível realizar uma análise satisfatória nos dados referentes às mulheres desta faixa etária, pois só uma das cem mulheres entrevistadas nesta faixa etária executava atividade laboral em turno. Esta mesma mulher era obesa, mas não apresentava sinais de diabetes ou hipertensão, o que torna os dados, para a população feminina nesta faixa etária, inconclusivos (Figura 1f).

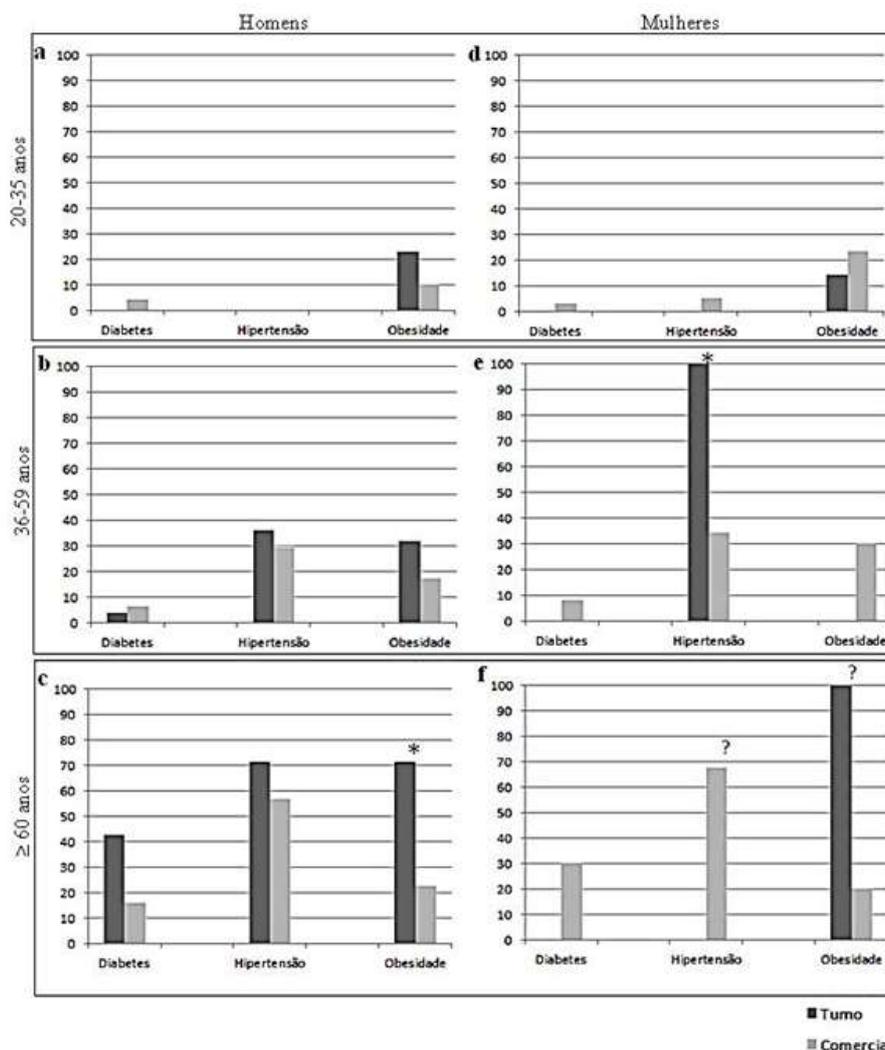


Figura 1 - Incidência de diabetes, hipertensão e obesidade em indivíduos do sexo masculino (Figuras 1a, b, c) e feminino (Figuras 1d, e, f) de 3 diferentes classes de faixas etárias (20-35 anos; 36 a 59 anos; ≥ 60 anos) que executaram atividade laboral em horário comercial ou em turno. Figura 1c: (*) $p=0,0122$. Figura 1e: (*) $p=0,0168$. Figura 1f: (?) Impossibilidade de análise dos dados devido à presença de um único indivíduo em um dos grupos analisados (trabalhadores de turno). Todos os valores dos gráficos estão expressos em porcentagem.

Influência do trabalho em turno associado a maus hábitos de alimentação sobre a incidência de diabetes, hipertensão e/ou obesidade

Somente encontrou-se associação significativa em mulheres na faixa etária de 36

a 59 anos, constatando-se que hábitos de má alimentação e incidência de hipertensão estão fortemente associados em trabalhadores em turno quando comparados aos trabalhadores de horário comercial, havendo uma diferença estatística de $p \leq 0,05$ (Figura 2).

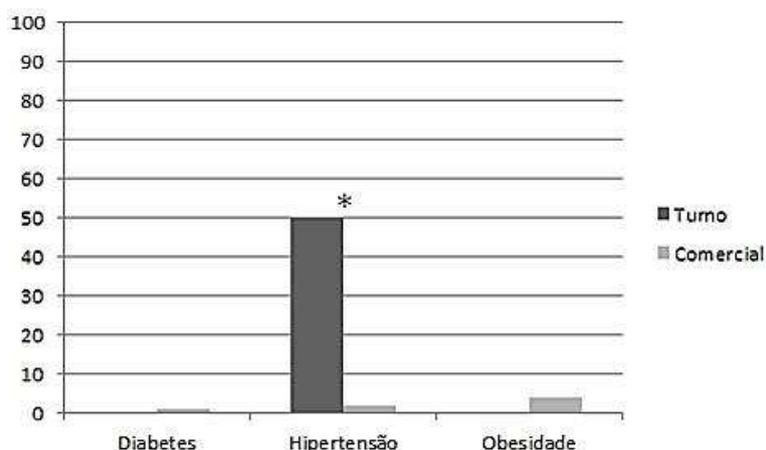


Figura 2 - Associação entre maus hábitos de alimentação e incidência de diabetes, hipertensão e/ou obesidade em indivíduos do sexo feminino na faixa etária de 36 a 59 anos. (*) $p=0,0071$. Todos os valores dos gráficos estão expressos em porcentagem.

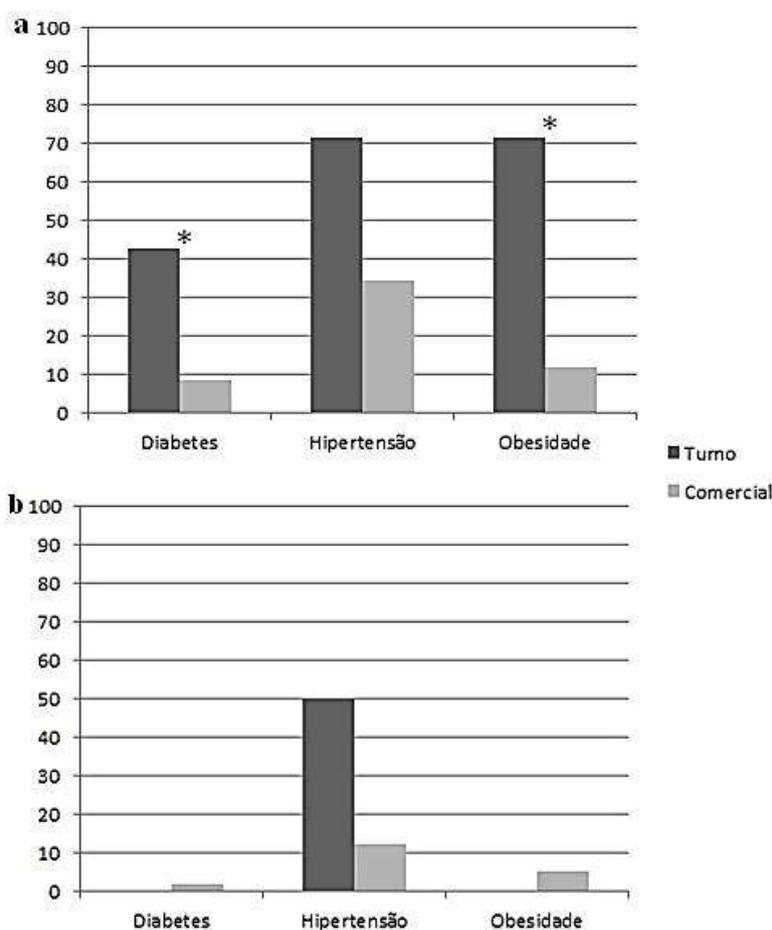


Figura 3 - Associação entre hábito tabagista e incidência de diabetes, hipertensão e/ou obesidade em indivíduos do sexo masculino na faixa etária ≥ 60 anos (a) e em indivíduos do sexo feminino de 36 a 59 anos (b). (a) (*) $p=0,0276$ (diabetes) e (*) $p=0,001$ (obesidade). (b) $p=0,0931$ (hipertensão). Todos os valores dos gráficos estão expressos em porcentagem.

Influência do trabalho em turno associado a hábitos tabagistas sobre a incidência de diabetes, hipertensão e/ou obesidade

Observamos uma grande influência do trabalho em turnos em indivíduos do sexo masculino acima de 60 anos, pois os indivíduos dessa categoria que trabalharam em turno apresentaram maior associação entre tabagismo e incidência de diabetes, hipertensão e obesidade (Figura 3a), porém a diferença estatística só foi constatada na incidência da associação entre tabagismo e diabetes e tabagismo e obesidade.

Entre a população feminina na faixa etária de 36 a 59 anos foi possível observar uma forte associação entre a presença do hábito tabagista e incidência de hipertensão nos trabalhadores em turno quando comparados aos trabalhadores em horário comercial desta mesma categoria (Figura 3b). Porém, mesmo tendo sido observado um aumento de mais de 30% da incidência de

associação entre tabagismo e hipertensão para este grupo, a análise estatística não foi significativa.

Influência do trabalho em turnos sobre a incidência de problemas relacionados à manutenção da fertilidade

Interessantemente, não foi possível obter resultados conclusivos na análise da influência do trabalho em turnos sobre a incidência de problemas com fertilidade em indivíduos de ambos os sexos, pois em todos os grupos etários 70% ou mais dos indivíduos não responderam às questões relacionadas à obtenção de dados deste critério (Figura 4).

Os fatos de os indivíduos não terem respondido às questões propostas inviabilizou a análise dos dados.

Um resumo dos principais resultados obtidos com o presente estudo pode ser observado na Tabela 1.

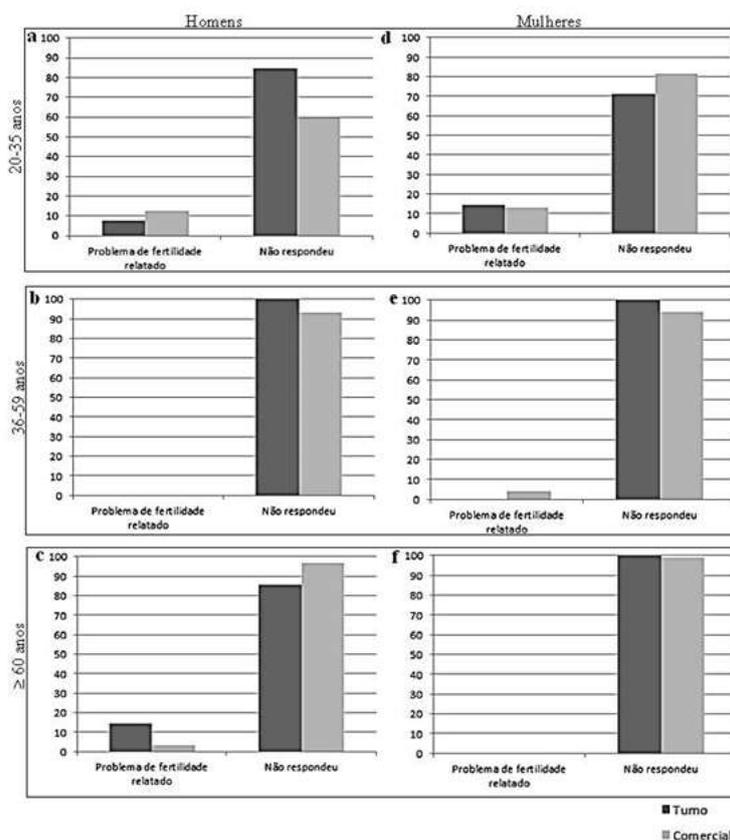


Figura 4 - Incidência de problemas relacionados à determinação da fertilidade em indivíduos do sexo masculino (Figuras 4a, b, c) e feminino (Figuras 4d, e, f) de 3 diferentes classes de faixas etárias (20-35 anos; 36 a 59 anos; ≥ 60 anos) que executaram atividade laboral em horário comercial ou em turno.

Tabela 1 - Resumo dos principais resultados obtidos a partir do presente estudo, descrevendo o aumento (↑) ou a diminuição (↓) dos fatores analisados nos trabalhadores em turno quando comparados aos trabalhadores de horário comercial. Símbolos acrescidos com o sinal (*) indicam valores com diferença estatística (teste realizado: Teste Exato de Fisher; considerando-se $p \leq 0,05$). (?) Sem possibilidade de comparação devido ao baixo número amostral de trabalhadores em turno do sexo feminino, na classe de faixa etária acima de 60 anos.

Faixa etária	Fatores Considerados	Homem		Mulher	
		N=turnos; N=comercial	Resultado	N=turnos; N=comercial	Resultado
20-35	Diabetes	N=13; N=87	=	N=7; N=93	=
	Hipertensão		=		=
	Obesidade		↑		=
36-59	Diabetes	N=25; N=75	=	N=4; N=96	=
	Hipertensão		=		↑*
	Obesidade		↑		↓
	Hipertensão + Má alimentação		=		↑*
	Hipertensão + Tabagismo		=		↑
≥60	Diabetes	N=7; N=93	↑	N=1; N=99	?
	Hipertensão		↑		?
	Obesidade		↑*		?
	Diabetes + Tabagismo		↑*		?
	Hipertensão + Tabagismo		↑		?
	Obesidade + Tabagismo		↑*		?

DISCUSSÃO

Efeito do tempo de execução de atividade laboral noturna/em turno sobre o desenvolvimento/prevalência de síndromes metabólicas.

Encontramos que não houve relação do trabalho em turnos/noturno em nenhum dos fatores analisados em indivíduos na classe de faixa etária de 20 a 35 anos, tanto na população masculina quanto na população feminina, mas algumas associações foram observadas nas faixas etárias superiores (36 a 59 anos e acima de 60 anos).

Esses dados, em conjunto, tornam evidente o efeito do tempo de exposição à atividade laboral noturna e/ou em turnos que envolvam o período noturno sobre a incidência dos fatores analisados no presente trabalho.

Guo e colaboradores (2013) encontraram que o risco para diabetes e hipertensão aumenta significativamente em trabalhadores de turno que desempenham suas funções por mais de 20 anos, e que esses sintomas prevalecem mesmo após a aposentadoria destes trabalhadores.

Segundo Izu e colaboradores (2011), a hipertensão arterial, o aumento do ventrículo

esquerdo, a doença coronariana e o infarto do miocárdio são encontrados mais frequentemente e mais severamente em trabalhadores noturnos que ficaram expostos a esta condição por um grande intervalo de tempo.

A obesidade por si só é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e inúmeros estudos já relataram que essa patologia é mais prevalente em trabalhadores de turnos e tais prejuízos não podem ser atribuídos exclusivamente a mudanças nos hábitos alimentares, tampouco a outras variáveis referentes ao estilo de vida (Antunes, 2009).

Portanto, questiona-se o papel da dessincronização de osciladores central e periféricos, tanto na gênese quanto na manutenção desta patologia. As contribuições específicas das alterações dos ritmos fisiológicos, da dessincronização circadiana e do prejuízo do sono, presentes em inúmeras condições clínicas, como a obesidade, encontradas em trabalhadores de turno devem ser elucidadas.

Ainda segundo Antunes (2009), sabe-se que o risco de desenvolver síndromes metabólicas aumenta conforme o tempo de

exposição ao trabalho em turnos, o que pode explicar os resultados com os indivíduos do sexo masculino da classe de faixa etária acima de 60 anos observados no presente trabalho.

Estudo realizado por Arellanes-Licea e colaboradores (2014) demonstrou que o envelhecimento é um processo biológico complexo que é definido como uma redução progressiva ou em idade dependente das funções fisiológicas, e que está associada com um aumento na taxa de mortalidade e diminuição no sucesso reprodutivo, mas que também sofre influência da alteração do ritmo circadiano e da alimentação.

Experimentos realizados por Vinogradova e colaboradores (2009) demonstraram que após submetidos a alterações do ciclo claro/escuro, tanto ratos machos quanto fêmeas apresentaram sintomas relacionados com a aceleração do envelhecimento como alterações no coeficiente de estabilidade homeostática (CHS), diminuição da sobrevivência e indução de tumorigênese espontânea.

O fato de os efeitos da alteração dos ritmos biológicos serem observados em longo prazo, promovendo aceleração de envelhecimento (Vinogradova e colaboradores, 2009), pode estar relacionado com o fato de não termos observado alterações severas na faixa etária mais jovem (20 a 35 anos).

Efeito do gênero dos trabalhadores que executaram atividade laboral noturna/em turno sobre o desenvolvimento/prevalência de síndromes metabólicas

Os dados coletados a partir do presente estudo evidenciaram que mulheres que trabalharam em turno da faixa etária de 36 a 59 anos tendem a aumentar a incidência de hipertensão, fato este associado tanto com tabagismo quanto com maus hábitos de alimentação.

No que se refere à população masculina, foi evidenciado que os trabalhadores em turno da faixa etária acima de 60 anos apresentaram uma maior incidência de diabetes, hipertensão e obesidade, todos associados com maus hábitos de alimentação, quando comparados com os indivíduos da mesma classe de faixa etária que realizavam atividade laboral em horário comercial.

Em um estudo utilizando plexo coroide de camundongos, em experimentos in vivo e in vitro, foi identificado que o padrão de expressão de alguns genes-chaves do ciclo circadiano, como Bmal1 e Per1, variam ao longo do dia somente nas fêmeas. Já foi demonstrado que o plexo coroide é uma estrutura que age sob o efeito de hormônios sexuais (estrógenos e andrógenos) podendo, portanto, exibir uma atividade fisiológica diferencial em organismos de gêneros diferentes.

Além disso, a expressão diferencial de genes circadianos no sistema nervoso central (SNC), que é o oscilador circadiano central no comando de todas as atividades fisiológicas que se repetem ritmicamente no organismo, pode fazer com que os organismos do gênero masculino e feminino respondam de forma diferente às alterações provocadas pela alteração do padrão deste ritmo biológico (Quintela e colaboradores, 2015).

Em estudo realizado por Zhou e colaboradores (2014), foram utilizados camundongos de ambos os sexos mutantes para o gene *Id2* (Inibidor de Ligação com DNA 2), que é um gene que se expressa de maneira circadiana em muitos tecidos controlando a expressão de outros genes ligados com o metabolismo de lipídios, ritmo de alimentação, resistência à insulina sexo-específica e aumento de consumo de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo marrom. Animais mutantes e selvagens foram submetidos a dois regimes alimentares diferenciais (dieta normal e dieta hipercalórica) para avaliar o efeito do gênero sobre estas condições avaliadas.

Esses autores demonstraram que os camundongos machos *Id2*^{-/-} alimentados com dieta hipercalórica apresentaram ganho de peso comparado com os animais mantidos sob dieta normal e tiveram uma melhor taxa de sobrevivência, quando comparados às fêmeas. Porém, estes mesmos machos tiveram uma resposta negativa com relação ao metabolismo de glicose e de lipídios, caracterizados pela perda da tolerância à glicose e pela presença de esteatose hepática, sob dieta hipercalórica (Zhou e colaboradores, 2014).

Uma análise da adaptação diferencial de indivíduos do sexo masculino e feminino às condições do espaço comparadas às condições terrestres revisou que as mulheres

submetidas a alterações circadianas são mais susceptíveis a desenvolverem síndromes relacionadas a desenvolvimento de ansiedade, depressão e seus sub sintomas, como aumento de apetite e aumento de peso corporal, quando comparadas aos homens submetidos às mesmas condições (Goel e colaboradores, 2014).

Todas essas evidências em conjunto corroboram o que foi observado no presente trabalho, no que se refere a uma resposta diferencial dos gêneros ao trabalho em turno e, também, ao fato de as mulheres terem manifestado os efeitos do trabalho em turno mais cedo (faixa etária 36-59 anos) do que os homens (faixa etária acima de 60 anos) (Chau e colaboradores, 2014).

Efeito da atividade laboral noturna/em turno sobre o desenvolvimento/prevalência de problemas relacionados à fertilidade

No presente estudo não foi detectada a influência entre trabalhos em turno em nenhum dos gêneros (masculino e feminino) em nenhuma classe de faixa etária analisada. Porém, devido ao alto índice de pessoas de todos os grupos que deixaram de responder as questões relacionadas à fertilidade (mais de 85% das pessoas de cada grupo não responderam estas questões), as afirmações sobre este critério ficaram inconclusivas no presente trabalho.

Sabe-se que a fisiologia reprodutiva é profundamente influenciada pelos ritmos circadianos (Boden; Kennaway, 2006; Boden, 2013).

Em várias espécies de insetos, o clock circadiano é necessário para que ocorra a ovulação, produção de espermatozoides e também para a determinação da fertilidade (Giebultowicz e colaboradores, 1989; Beaver e colaboradores, 2002; Beaver e colaboradores, 2003; Beaver e Giebultowicz, 2004).

Existem evidências que indicam a interação recíproca entre oscilação circadiana e reprodução, além do fato de que a alteração de ciclos circadianos tem sido associada com desbalanços na função menstrual e fertilidade reduzida em mulheres (Toffol e colaboradores, 2013).

No trabalho de Vinogradova e colaboradores (2009) foi demonstrado que, tanto ratos machos quanto fêmeas, quando submetidos a alterações do ciclo claro/escuro,

tiveram um atraso no seu amadurecimento sexual, o que pode comprometer a capacidade reprodutiva dos indivíduos. Esta evidência não pode ser confirmada no presente trabalho. A capacidade reprodutiva de camundongos, cuja expressão da proteína BMAL1 é ausente em todos os tecidos, e que são conhecidos como camundongos BMAL1 knockouts (KO), foi analisada e ambos os sexos demonstraram serem estéreis.

Avaliações macro e microscópicas da anatomia reprodutiva em ambos os sexos demonstraram que esses camundongos possuem deficiência no processo de esteroidogênese.

Camundongos BMAL1 KO machos possuem baixos níveis de testosterona e alta concentração de LH no plasma sanguíneo, sugerindo que as células de Leydig desses animais podem apresentar um defeito para metabolizar o LH plasmático, o que prejudica a produção e liberação de testosterona.

Além disso, esses camundongos apresentam testículos com tamanho menor do que os testículos dos animais BMAL1 selvagens (wild type: WT), ou seja, aqueles que não apresentam defeito na expressão de BMAL1 em seus tecidos, além de apresentarem um reduzido número de espermatozóide e alterações no comportamento sexual (Alvarez e colaboradores, 2008).

Um consenso geral sobre alterações do ciclo circadiano relacionados com alteração na fisiologia reprodutiva evidencia que o maior efeito em machos está relacionado com a redução na atividade sexual, devido a modificações nos níveis de esteroides circulantes (FSH e LH) enquanto que nas fêmeas o maior efeito dessa alteração está relacionado com a atividade ovariana, podendo causar ciclos anovulatórios, como revisado por Kennaway (2005).

Uma meta-análise realizada por Bonzini e colaboradores, (2011) revelou que em mulheres que realizam trabalhos em turno, outros fatores relacionados com a capacidade reprodutiva como nascimentos prematuros, baixo peso dos recém-nascidos e baixa idade gestacional não foram observados quando dados foram comparados com os dados coletados a partir de mulheres que não executam atividade laboral em turnos.

Não foi possível comprovar nenhum destes fatos na população estudada no

presente trabalho devido à grande abstenção dos indivíduos na resposta das questões relacionadas à fertilidade. Sabe-se que a discussão deste tipo de assunto é muito delicada quando nos dirigimos à população em geral.

Tanto, homens quanto mulheres, possuem certa resistência a admitir problemas em sua qualidade de vida, quando o assunto se refere à saúde e qualidade da vida sexual, principalmente por fatores psicológicos secundários associados, como redução da auto-estima, surgimento de depressão e estresse, além de efeitos negativos nas relações interpessoais (Kowalkowski e colaboradores, 2014).

Propomos que a mudança da forma de abordagem, com a elaboração de um novo questionário com questões menos diretas, possa possibilitar a obtenção dos dados sobre fertilidade na população analisada no presente estudo, para confirmação do efeito do trabalho em turno sobre a fisiologia reprodutiva dos trabalhadores.

Em conclusão foi observado que o tempo de exposição ao trabalho em turno, ou seja, o tempo de exposição à alteração no ciclo circadiano, potencializa o surgimento de desbalanços fisiológicos e metabólicos, com maiores índices de incidência de diabetes, hipertensão, obesidade, em ambos os gêneros.

Também foi observado que os dois gêneros respondem de maneira diferencial ao tempo de exposição às alterações circadianas, visto que as mulheres são mais susceptíveis ao surgimento de desbalanços fisiológicos.

Além disso, fica evidente que a estratégia de abordagem para coleta de dados referentes à alteração da fisiologia reprodutiva em trabalhadores em turno deve ser repensada, para que a análise dos dados possa ser realizada e comparada com o padrão esperado, de acordo como proposto pela literatura da área.

Não podemos deixar de mencionar a baixa especificidade e a amplitude de respostas possíveis no questionário aplicado e utilizado com base nas análises do presente estudo, o que nos gerou um n muito pequeno e, talvez impreciso, de indivíduos que se enquadraram na categoria trabalhadores noturnos/em turno, fato que confere algumas limitações ao estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Profa. Dra. Sandra Fiorelli de Almeida Penteado e ao Prof. Dr. Tiago da Silveira Vasconcelos pelo auxílio com as análises estatísticas e pela leitura crítica do manuscrito, respectivamente. Agradecemos também a todos os membros do Laboratório de Biologia Molecular e Citogenética da USC por toda ajuda e discussões científicas.

REFERÊNCIAS

1-Alvarez, D.; Hansen, A.; Ord, T.; Bebas, P.; Chappell, P. E.; Giebultowicz, J. M.; Williams, C.; Moss, S.; Sehgal, A. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice. *Journal of Biological Rhythms*. London. Vol. 23. 2008. p.26-36. 2008.

2-Alves, M. C. G. P. Técnicas de replicação em análise de dados de inquéritos domiciliares. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública da USP. São Paulo. 2002. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=320431&indexSearch=ID>>

3-Antunes, L. C. Aspectos Cronobiológicos do trabalho de Turno. Dissertação de Mestrado. UFRGS. Porto Alegre. 2009. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/17784/000721671.pdf?sequence=1>>

4-Arellanes-Licea, E.; Caldelas, I.; Ita-Pérez, D.; Díaz-Muñoz, M. The Circadian Timing System: A Recent Addition in the Physiological Mechanisms Underlying Pathological and Aging Processes. *Aging and Disease*. Fort Worth. Vol. 5. Num. 6. 2014. p.406-418.

5-Beaver, L. M.; Giebultowicz, J. M. Regulation of copulation duration by period and timeless in *Drosophila melanogaster*. *Current Biology*. Departamento de Zoologia da Universidade do Estado de Oregon. Corvallis. Vol. 14. Num. 16. 2004. p.1492-1497.

6-Beaver, L. M.; Gvakharia, B. O.; Vollintine, T. S.; Hege, D. M.; Stanewsky, R.; Giebultowicz, J. M. Loss of circadian clock function decreases reproductive fitness in males of

Drosophila melanogaster. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Washington, D.C. Vol. 99. Num. 4. 2002. p.2134-2139.

7-Beaver, L. M.; Rush, B. L.; Gvakharia, B. O.; Giebultowicz, J. M. Noncircadian regulation and function of clock genes period and timeless in oogenesis of *Drosophila melanogaster*. Journal of Biological Rhythms. London. Vol. 18. Num. 6. 2003. p.463-472.

8-Boden, M. J.; Kennaway, D. J. Circadian rhythms and reproduction. Reproduction. Cambridge. Vol. 132. 2006. p.379-392. Disponível em: <<http://www.reproduction-online.org/content/132/3/379.full>>

9-Boden, M. J.; Varcoe, T. J.; Kennaway, D. J. Circadian regulation of reproduction: From gamete to offspring. Progress in Biophysics and Molecular Biology. New York. Vol. 113. Num. 3. 2013. p.387-397.

10-Bonzini, M.; Palmer, K. T.; Coggon, D.; Carugno, M.; Cromi, A.; Ferrario, M. M. Shift work and pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis of currently available epidemiological studies. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Oxford. Vol. 118. Num. 12. 2011. p. 1429–1437.

11-Borges, F. N. S. Trabalhadores de enfermagem: compreendendo condições de vida e trabalho e ritmos biológicos. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública da USP-SP. São Paulo. 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6134/tde-07032007-150549/pt-br.php>>

12-Chau, Y. M.; West, S.; Mapedzahama, V. Night Work and the Reproductive Health of Women: An Integrated Literature Review. Journal of Midwifery & Women's Health. New York. Vol. 59. Num. 2. 2014. p.113-126.

13-Chu, S. Y.; Bachman, D. J.; Callaghan, W. M.; Whitlock, E. P.; Dietz, P. M.; Berg, C. J. Association between obesity during pregnancy and increase use of health care. The New England Journal of Medicine. Atlanta. Vol. 358. 2008. p.1444-1453.

14-Consenso Bariátrico. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. 2008. Disponível em: <<http://www.sbcbm.org.br/wordpress/>>

15-Deugarte, D. A.; Deugarte, C. M.; Sahakian, V. Surrogate obesity negatively impacts pregnancy rates in third-party reproduction. Fertility and Sterility. New York. Vol. 93. Num. 3. 2010. p.1008-1010.

16-Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. Portland. Vol. 12. Num. 3. 1975. p.189-198.

17-Gemelli, K. K.; Hilleshein, F. E.; Lautert, L. Efeitos do trabalho em turnos na saúde do trabalhador: revisão sistemática. Artigo de Revisão. Revista Gaúcha de Enfermagem. Porto Alegre. Vol. 29. Num. 4. 2008.

18-Giebultowicz, J. M.; Riemann, J. G.; Raina, A. K.; Ridgway, R. L. Circadian system controlling release of sperm in the insect testes. Science. New York. Vol. 245. Num. 4922. 1989. p.1098-1100.

19-Gluckman, P. D.; Hanson, M. A.; Cooper, C.; Thornburg, K. L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. The New England Journal of Medicine. Boston. Vol. 359. Num.1. p.61-73. 2008.

20-Goel, N.; Bale, T.L.; Epperson, C. N.; Kornstein, S. G.; Leon, G. R.; Palinkas, L. A.; Stuster, J. W.; Dinges, D. F. Effects of Sex and Gender on Adaptation to Space: Behavioral Health. Journal of Women's Health. Larchmont. Vol. 23. Num. 11. 2014. p.975-986.

21-Guo, Y.; Liu, Y.; Huang, X.; Rong, Y.; He, M.; Wang, Y.; Jing, Y.; Wu, T.; Chen, W. The Effects of Shift Work on Sleeping Quality, Hypertension and Diabetes in Retired Workers. PLOS ONE. Vol. 8. Num. 8. 71107. 2013.

22-Ha, R. R.; Ha, J. C. Integrative statistics for behavioral science. Pearson Custom Publishing. Boston, 2007.

23-Icaza, M. C.; Albala, C. Projeto SABE. Minimal State Examination (MMSE) del

estudio de dementia en Chile: análisis estadístico. Genebra. OPAS. 1999. p.1-18.

24-Izu, M.; Cortez, E. A.; Valente, G. C.; Silvino, Z. R. Trabalho noturno como fator de risco na carcinogênese. *Ciência y Enfermería*. São Paulo. Vol. 17. Num. 3. 2011. p.83-95.

25-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. *Occupational and Environmental Medicine*. Umea. Vol. 58. Num. 11. 2001. p.747-752.

26-Kennaway, D. J. The role of circadian rhythmicity in reproduction. *Human Reproduction Update*. Oxford. Vol.11. Num.1. 2005. p.91-101.

27-Kim, T. W.; Jeong, J. H.; Hong, S.C. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism. *International Journal of Endocrinology*. Suwon. Vol. 2015. Num. 2015.

28-Kowalkowski, M. A.; Chandrashekar, A.; Amiel, G. E.; Lerner, S. P.; Wittmann, D. A.; Latini, D. M.; Goltz, H. H. Examining sexual dysfunction in non-muscle-invasive bladder cancer: Results of cross-sectional mixed-methods research. *Sexual Medicine*. Houston. Vol. 2. Num. 3. 2014. p.141-151.

29-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. *American Journal of Epidemiology*. Kitakyushu. Vol. 164. Num. 6. 2006. p.549-555.

30-Lash, M. M.; Armstrong, A. Impact of obesity on women's health. *Fertility and Sterility*. New York. Vol. 91. Num. 5. 2009. p.1712-1716.

31-Lashen, H.; Fear, K.; Sturdee, D. W. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Human*

Reproduction. England. Vol. 19. Num. 7. 2004. p.1644-1646.

32-Lisboa, M. T. L.; Oliveira, M. M. D.; Reis, L. D. O trabalho noturno e a prática de enfermagem: uma percepção dos estudantes de enfermagem. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem*. Rio de Janeiro. Vol.10. Num. 3. 2006. p.393-398.

33-Metwally, M.; Ong, K. J.; Ledger, W. L.; Li, T. C. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertility and Sterility*. Reino Unido. Vol. 90. Num. 3. 2008. p.714-726.

34-Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da informação a serviço do SUS. Norma Técnica da Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN, 2004. Brasília. 2004. Disponível em: <[www.tabnet.datasus](http://www.tabnet.datasus.gov.br)>

35-Morikawa, Y.; Nakagawa, H.; Miura, K.; Soyama, Y.; Ishizaki, M.; Kido, T.; Naruse, Y.; Suwazono, Y.; Nogawa, K. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. Uchinada. Vol. 33. Num. 1. 2007. p.45-50.

36-Pereira, D. S.; Tufik, S.; Pedrazzoli, M. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo. Vol.31. Num. 1. 2009. p.63-71.

37-Pinto, P. P.; Mello, C. B. Siqueira. A. Distúrbios decorrentes do trabalho em turnos e noturnos. *Revista Criativa*. São Camilo, 1998. Disponível em: <<http://xa.yimg.com/kq/groups/21784460/615989564/name/Distrbios+decorrentes+do+trabalho+em+turnos+e+noturnos.pdf>>

38-Quintela, T.; Sousa, C.; Patriarca, F. M.; Gonçalves, I.; Santos, C. R. Gender associated circadian oscillations of the clock genes in rat choroid plexus. *Brain Structure and Function*. Berlin. Vol. 220. Num. 3. 2015. p.1251-1262.

39-Santos, T. C. M. M.; Inocente, N. J. Trabalhos em turnos e noturno: Ciclo vigília sono e alterações na saúde do trabalhador.

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento

ISSN 1981-9919 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br - www.rbone.com.br

Dissertação de Mestrado. Universidade de Taubaté. 2006. Disponível em: <http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2006/epg/03/EPG00000433-ok.pdf>

40-Toffol, E.; Merikanto, I.; Lahti, T.; Luoto, R.; Heikineimo, O.; Partonen, T. Evidence for a relationship between chronotype and reproductive function in women. *Chronobiology International*. Oxford. Vol. 30. Num. 6. 2013. p.756-765.

41-Vinogradova, I. A.; Anisimov, V. N.; Bukalev, A. V.; Semchenko, A. V.; Zabezhinski, M. A. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging*. Nova York. Vol. 1. Num. 10. 2009. p.855-865.

42-Willemitjje, A. H. Role of biological rhythms in gastrointestinal health and disease. *Endocrine and Metabolic Disorders*. Boston. Vol. 10. Num. 4. 2009. p. 293-300.

43-Yu, X.; Zecharia, A.; Zhang, Z.; Yang, Q.; Yustos, R.; Jager, P.; Vyssotski, A. L.; Maywood, E. S.; Chesham, J. E.; Ma, Y.; Brickley, S. G.; Hastings, M. H.; Franks, N. P.; Wisden, W. Circadian factor BMAL1 in histaminergic neurons regulates sleep architecture. *Current Biology*. Reino Unido. 2014. Vol. 24. Num. 23. 2014. p.2838-2844.

44-Zar, J. H. *Biostatistical Analysis*. Prentice Hall. New Jersey. 1999.

45-Zhou, P.; Hummel, A. D.; Pywell, C. M.; Dong, X. C.; Duffield, G. E. High fat diet rescues disturbances to metabolic homeostasis and survival in the *Id2* null mouse in a sex-specific manner. *New York. Biochemical and Biophysical Research Communications*. Vol. 451. 2014. p.374-381.

3-Laboratório de Biologia Molecular e Citogenética, Universidade Sagrado Coração-USC, Bauru, São Paulo, Brasil.

E-mail do autor:
rita.peruquetti@usc.br

Endereço para correspondência:
Dra. Rita Luiza Peruquetti.
Centro de Ciências da Saúde.
Universidade Sagrado Coração.
Bauru, São Paulo.
CEP: 17011-160.

Recebido para publicação em 14/10/2015
Aceito em 20/02/2016