

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS  
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

**CARLOS ALBERTO RODRIGUES DE SOUSA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NOS MARCADORES DE  
RISCO DE DIABETES DE ACORDO COM O PERFIL LIPÍDICO DA DIETA EM  
TRABALHADORAS NOTURNAS**

**SANTOS**

**2022**

**Carlos Alberto Rodrigues De Sousa**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NOS MARCADORES DE  
RISCO DIABETES DE ACORDO COM O PERFIL LIPÍDICO DA DIETA EM  
TRABALHADORAS NOTURNAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos  
para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Política, Condição Social e Saúde

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elaine Cristina Marqueze

**Santos**

**2022**

[Dados Internacionais de Catalogação]  
Departamento de Bibliotecas da Universidade Católica de Santos  
Maria Rita de C. Rebello Nastasi - CRB-8/2240

S729e Sousa, Carlos Alberto Rodrigues de  
Efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores  
de risco de diabetes de acordo com o perfil lipídico  
da dieta em trabalhadoras noturnas / Carlos Alberto  
Rodrigues de Sousa ; orientadora Elaine Cristina Marqueze.  
-- 2022.  
115 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de  
Santos, Programa de Pós-Graduação stricto sensu em  
Saúde Coletiva, 2022.  
Inclui bibliografia.

1. Gordura. 2. Desalinhamento Circiano. 3. Diabetes.  
I. Marqueze, Elaine Cristina. II. Título.

CDU: Ed. 1997 -- 614(043.3)

**CARLOS ALBERTO RODRIGUES DE SOUSA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NOS MARCADORES DE RISCO DIABETES DE ACORDO COM O PERFIL LIPÍDICO DA DIETA EM TRABALHADORAS NOTURNAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Santos, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elaine Cristina Marqueze - UNISANTOS

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Laura Balieiro - UFU

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patrícia Nehme - Prefeitura de Bertogã

*Dedico este trabalho à minha mãe Maria Dalva  
Rodrigues de Sousa, por acreditar em mim sempre.*

## AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grato a Deus, pelo dom da vida e por me proporcionar a oportunidade de completar a pós-graduação *Stricto sensu* em nível de mestrado, é tudo D'Ele e por Ele.

Aos meus pais, José Alberto e Maria Dalva, por sempre me incentivarem nos estudos, especialmente minha mãe por todas as orações, também aos meus irmãos, Alef Alberto e Dário, pela fiel torcida.

Ao meu companheiro João de Carvalho, por estar ao meu lado mesmo diante das dificuldades e tribulações.

Meu muito obrigado à minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elaine Marqueze, por me apresentar esse mundo da cronobiologia e da pesquisa, em especial, da crononutrição. Quero agradecer por cada orientação, conversas e “puxões de orelhas”, com certeza contribuíram para o melhor aproveitamento do curso. Não tenho palavras para agradecer essa experiência, e sua paciência e generosidade comigo.

Aos professores do programa da UniSantos por me proporcionarem ensino sério e de qualidade, em especial Dr.<sup>a</sup> Claudia Renata dos Santos Barros e Dr.<sup>a</sup> Lourdes Conceição Martins, e a instituição SQualis responsável pelo convênio com a Universidade.

A secretaria da pós-graduação, Márcia Gibo, pela disponibilidade e dedicação.

Aos membros da banca examinadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maíra Barreto Malta e Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cibele Crispim, por disponibilizar seu valioso tempo e pelas contribuições com o estudo.

Ao Grupo de Estudos em Cronobiologia e Sono (GECS) pelo apoio e incentivo durante essa jornada. Cada reunião, evento e congresso foram de grande valia para o engrandecimento do presente estudo e do meu desenvolvimento pessoal.

Agradeço à Doutoranda Luciana Nogueira por todas as contribuições com o presente estudo. Suas sugestões, conhecimentos e conselhos foram muito importantes.

À Dr.<sup>a</sup> Gabriela Meira, pela cumplicidade, companheirismo e incentivo. Obrigado por me acolher em sua equipe, e por proporcionar a oportunidade de colocar a crononutrição em prática.

Às minhas amigas de Parauapebas - PA, Natália Nascimento “Nat”, Patrícia

Sales “Pati”, Débora Izidro, Hayanne Arruda e Constância Veloso, por todo apoio diário para prosseguir durante essa jornada.

À Raiane Duarte, pelas orientações e ajuda no processo seletivo para ingresso no mestrado, e também pela amizade incondicional.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do estudo principal, sem esses amparos não seria possível a execução do estudo.

A todos, que de perto ou de longe, contribuíram ou torceram pela realização deste estudo.

Muito obrigado!

## RESUMO

**Introdução:** As interações entre os relógios circadianos e os principais mediadores da inflamação crônica de baixo grau, associados ao consumo de gorduras, podem ser importantes na manutenção da homeostase metabólica, assim como um risco para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade, especialmente, diabetes tipo 2 (DM2). **Objetivos:** Avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes, de acordo com o perfil lipídico da dieta (pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso. Adicionalmente, avaliar o efeito da suplementação no perfil de consumo de gorduras. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, do tipo crossover com 27 profissionais de enfermagem que trabalhavam em turnos noturnos fixos. O grupo melatonina fez o uso da melatonina sintética (3 mg) somente nos dias de folgas e entre os plantões, ou seja, nos dias em que as mesmas realizaram o sono durante a noite, por um período de 12 semanas. O grupo placebo foi orientado a fazer uso de um comprimido idêntico à melatonina, pelo mesmo período, mas esse era placebo. As participantes preencheram diários alimentares em um dia típico de trabalho e um dia típico de folga no baseline e todos os meses da intervenção, totalizando seis meses. Utilizou-se o software Nutrition Data System for Research (versão 2007) para a avaliação do perfil dietético. O perfil de gorduras dietéticas levou em consideração: gorduras saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas, *trans*, colesterol, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico (DHA) e total. Para a caracterização dos ácidos graxos pelas características inflamatórias foram somados as médias de consumo em gramas dos lipídios da dieta do dia de trabalho e de folga, ou seja, no baseline e ao final da primeira e segunda fases do estudo. Posteriormente, foram agrupados conforme a classificação: pró-inflamatórios (gorduras saturadas, gorduras *trans* e colesterol) e anti-inflamatórios (gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas, EPA+DHA). No baseline e ao final de cada fase do estudo foi realizada a coleta de sangue em jejum para determinação das concentrações plasmáticas de glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR. Para avaliar o efeito da suplementação da melatonina no perfil do consumo de gorduras e nos marcadores de risco DM2, de acordo com o perfil lipídico da dieta, realizou-se um modelo linear generalizado, tendo como variáveis de ajuste a idade, o tempo total de trabalho noturno e o índice de massa corporal (IMC). As análises estatísticas foram realizadas nos *softwares* Statistica 12.0 e STATA 14.0. **Resultados:** A idade média das participantes era de 37,1 anos (DP 5,9 anos) e o IMC médio de 29,9 kg/m<sup>2</sup> (DP 3,3 kg/m<sup>2</sup>). O tempo médio de trabalho no hospital era de 7,9 anos (DP 3,8 anos) e no trabalho noturno na instituição a mediana era de 5,3 anos (AIQ 2-4 anos). No baseline a média da glicemia, insulina e HbA1c estavam dentro das faixas de referências preconizadas e a mediana do HOMA-IR foi de 3,1 (AIQ 2,0-4,8), valor superior ao recomendado. Sobre as gorduras totais da dieta, 81,5% das participantes apresentaram consumo dentro das recomendações (20-35%), sendo a mediana do consumo de 60,6 g/dia de gorduras (AIQ 28,6-72,7 g/dia). A suplementação de melatonina não modificou o perfil do consumo de gorduras (saturada, *trans*, poli-insaturadas, monoinsaturadas, EPA+DHA e colesterol), e também não influenciou os marcadores de risco de DM2, segundo o consumo de gorduras pró-inflamatórias e anti-inflamatórias ou gorduras totais. **Conclusão:** Em suma, a suplementação de melatonina por 12 semanas não teve efeito sobre os marcadores de risco do DM2, de acordo com o perfil de gorduras dietéticas (potencial pró-inflamatório ou anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso. A melatonina também

não modificou o perfil de consumo de gorduras ao longo da intervenção, seja para gorduras totais, dicotomizadas em anti-inflamatórias ou pro-inflamatórias, ou isoladas.

**Palavras-chave:** Gordura; Melatonina; Desalinhamento circadiano; Trabalho noturno; Diabetes.

## ABSTRACT

**Background:** Interactions between circadian clocks and key mediators of chronic low-grade inflammation associated with fat consumption may be important in maintaining metabolic homeostasis, as well as a risk for the development of obesity-associated comorbidities, especially type 2 diabetes (DM2). **Aims:** To evaluate the effects of melatonin supplementation on diabetes risk markers, according to the lipidic profile of the diet (pro-inflammatory *versus* anti-inflammatory) in overweight female night workers. Additionally, to evaluate the effect of melatonin supplementation on the profile of fat consumption. **Methods:** This is a randomized, controlled, double-blind, crossover clinical trial with 27 nursing professionals who worked permanent night shifts. The melatonin group administered synthetic melatonin (3 mg) only on days off and between shifts, that is, on days when they slept at night, for 12 weeks. The placebo group was instructed to use a pill identical to melatonin, for 12 weeks, but this was a placebo. Participants performed food diaries on a typical workday and a typical day off at the baseline, and every month until the end of the protocol (6 months). The Nutrition Data System for Research software (2007 version) was used to assess the dietary profile. The dietary fat profile considered saturated, monounsaturated, polyunsaturated, *trans*, cholesterol, eicosapentaenoic acid (EPA) + docosahexaenoic acid (DHA) and total fat. For the characterization of fatty acids according to inflammatory characteristics, the average consumption in grams of lipids from the workday and day off at the baseline and the end of the first and second phases were grouped (pro-inflammatory: saturated fats, *trans* fats and cholesterol; anti-inflammatory: monounsaturated, polyunsaturated fats, EPA+DHA). At baseline and the end of each phase, blood glucose, insulin, glycated hemoglobin (HbA1c) and HOMA-IR plasma concentrations were collected. In order to evaluate the effect of melatonin supplementation on the profile of fat consumption and on the markers of diabetes risk according to the lipidic profile of the diet, a generalized linear model was carried out, having as adjustment variables age, lifetime exposure to night work and body mass index (BMI). For statistical analyses, Statistica 12.0 and STATA 14.0 softwares were used. **Results:** The mean age of the participants was 37.1 years (SD 5.9 years) and BMI was 29.9 kg/m<sup>2</sup> (SD 3.3 kg/m<sup>2</sup>). The mean time of work in the hospital was 7.9 years (SD 3.8 years) and the median for night work at the institution was 5.3 years (AIQ 2-4 years). At the baseline, mean blood glucose, insulin and HbA1c were within the reference ranges and the median HOMA-IR was 3.1 (AIQ 2.0-4.8), a value higher than recommended. Regarding total dietary fat, 81.5% of the participants had consumption within the recommendations (20-35%), with a median consumption of 60.62 g/day of fat (AIQ 28.6-72.7 g/day). Melatonin supplementation did not change the fat consumption profile (saturated, *trans*, polyunsaturated, monounsaturated, EPA+DHA and cholesterol), and did not influence diabetes risk markers, according to the consumption of pro-inflammatory and anti-inflammatory fats or total fat. **Conclusion:** In summary, 12 weeks of melatonin supplementation had no effect on DM2 risk markers according to dietary lipidic profile (pro-inflammatory or anti-inflammatory potential) in overweight female night workers. Melatonin did not change the profile of fat consumption throughout the intervention, whether for total fats, isolated or dichotomized into anti-inflammatory or pro-inflammatory fats.

**Keywords:** Fat; Melatonin; Circadian Misalignment; Night Work; Diabetes.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Recomendações de ingestão de ácidos graxos na dieta .....	35
<b>Tabela 2</b> - Dados sociodemográficos das participantes (n=27). São Paulo, 2022. ...	63
<b>Tabela 3</b> - Perfil dietético (média folga e trabalho) e marcadores de diabetes no baseline das participantes (n=27). São Paulo, 2022. ....	64
<b>Tabela 4</b> - Perfil das gorduras em dias de folga e trabalho das participantes durante o estudo (n=27). São Paulo, 2022.....	65
<b>Tabela 5</b> - Efeito da suplementação de melatonina no perfil de consumo das gorduras da dieta das participantes (n=27). São Paulo, 2022.....	66
<b>Tabela 6</b> – Efeito da melatonina nos marcadores de diabetes, de acordo com o padrão de consumo, durante a intervenção (média baseline, melatonina e placebo) para gorduras totais (E%), gorduras proinflamatório (g) e anti-inflamatório (g) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso (n=27). Santos, 2022. ....	67

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

<b>Quadro 1</b> - Critérios para o diagnóstico de diabetes. ....	28
<b>Quadro 2</b> - Critérios para testes de DM ou pré-diabetes em adultos assintomáticos.	29
<b>Quadro 3</b> - Fórmulas para o cálculo do índice HOMA-IR .....	30
<b>Figura 1</b> - Fluxograma da pesquisa .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADA</b>	<i>American Diabetes Association</i>
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>AI</b>	<i>Adequate intake</i>
<b>AMDR</b>	<i>Acceptable macronutrients of distribution ranges</i>
<b>AMPK</b>	<i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
<b>aMT6s</b>	6-Sulfatoximelatonina
<b>BRAMS</b>	<i>Brazilian Metabolic Syndrome Study</i>
<b>DII</b>	Índice Inflamatório Dietético
<b>DM</b>	Diabetes
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>ELSA</b>	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
<b>GM</b>	Grupo melatonina
<b>GP2H</b>	Glicose Plasmática de 2h
<b>GPJ</b>	Glicose Plasmática em Jejum
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicada
<b>HOMA-IR</b>	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
<b>IDF</b>	Federação Internacional de Diabetes
<b>IFG</b>	Glicemia de Jejum Prejudica
<b>IGT</b>	Intolerância à glicose
<b>IL-10</b>	Interleucina-10
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>IMC</b>	Índice de Massa orporal
<b>IOM</b>	<i>Institute of medicine</i>
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baixa densidade
<b>LPS</b>	Lipopolissacarideo
<b>MUFA</b>	Ácido graxo monoinsaturada
<b>NCEP</b>	<i>National Cholesterol Education Program</i>
<b>NSQ</b>	Núcleo supraquiasmático
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PAI-1</b>	Inibidor do Ativador de Plasminogênio 1
<b>PCR</b>	Proteína C-reativa

<b>PL</b>	Grupo placebo
<b>PPAR</b>	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
<b>PUFA</b>	Ácido graxo poli-insaturado
<b>RDA's</b>	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
<b>SDB</b>	Sociedade Brasileira de Diabetes
<b>SFA</b>	Ácido graxo saturado
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral - alfa
<b>TTOG</b>	Teste De Tolerância à Glicose Oral
<b>UL</b>	<i>Tolerable upper intake level</i>
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo
<b>VIGITEL</b>	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
<b>%E</b>	Porcentagem da energia

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO DO ESTUDO .....</b>	<b>16</b>
<b>2 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
2.1 TRABALHO NOTURNO, RISCO DE DIABETES E O PAPEL DO PERFIL LIPÍDICO DA DIETA .....	17
2.2 MELATONINA E TRABALHO NOTURNO .....	21
2.3 RISCO DE DIABETES .....	24
<b>2.3.1 Fisiopatologia .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3.2 Rastreamento e diagnóstico .....</b>	<b>28</b>
2.4 GORDURAS .....	30
<b>2.4.1 Conceito e classificação .....</b>	<b>30</b>
<b>2.4.2 Recomendações de gorduras .....</b>	<b>33</b>
<b>2.4.3 Ritmos biológicos, gorduras dietéticas e inflamação .....</b>	<b>37</b>
<b>3 HIPÓTESES .....</b>	<b>41</b>
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>42</b>
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO .....	42
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	42
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO .....	43
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	43
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	43
5.4 COLETA DE DADOS .....	44
5.5 PROTOCOLO .....	46
5.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	47
<b>5.6.1 Variáveis dependentes .....</b>	<b>47</b>
<b>5.6.2 Variável independente .....</b>	<b>48</b>
<b>5.6.3 Variáveis descritivas .....</b>	<b>48</b>
<b>5.7.4 Variáveis de ajuste .....</b>	<b>49</b>
5.7 ANÁLISE DOS DADOS .....	50
5.8 ASPECTOS ÉTICOS .....	50
<b>6 RESULTADOS - ARTIGO .....</b>	<b>52</b>
6.1 INTRODUÇÃO .....	55
6.2 MATERIAIS E MÉTODOS .....	57
<b>6.2.1 Tipo de estudo .....</b>	<b>57</b>
<b>6.2.2 População e amostra .....</b>	<b>57</b>
<b>6.2.3 Critérios de inclusão e exclusão .....</b>	<b>58</b>
<b>6.2.4 Coleta de dados e processamento de dados .....</b>	<b>58</b>
<b>6.2.5 Protocolo .....</b>	<b>59</b>
<b>6.2.6 Avaliação dietética .....</b>	<b>60</b>
<b>6.2.7 Marcadores de risco para diabetes .....</b>	<b>61</b>
<b>6.2.8 Variáveis do estudo .....</b>	<b>61</b>
<b>6.2.9 Análise estatística .....</b>	<b>62</b>
<b>6.2.10 Aspectos éticos .....</b>	<b>62</b>

6.3 RESULTADOS.....	63
6.4 DISCUSSÃO .....	68
6.5 CONCLUSÃO.....	71
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE 1 - Resumo apresentado no XVIII Congresso Brasileiro de Sono .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO 2 - Instrumento de coleta de dados .....</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO 3 - Instrumento de coleta de dados após término de fase .....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO 4 - Parecer do CEP da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP-USP .....</b>	<b>104</b>
<b>ANEXO 5 - Parecer do CEP do Hospital Alemão Oswaldo Cruz .....</b>	<b>106</b>
<b>ANEXO 6 - Parecer do CEP do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - Prorrogação.....</b>	<b>111</b>

## 1 APRESENTAÇÃO DO ESTUDO

Iniciei o mestrado na Universidade Católica de Santos (UniSantos) em agosto de 2020, após o processo seletivo tive a oportunidade de conhecer as áreas de estudo de cada professor. Logo em seguida, fiz contato com a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elaine Marqueze, em que tive o prazer da aceitação para minha orientação. Nesse momento, tive oportunidade de conhecer seu trabalho com a cronobiologia, e conhecer também o Grupo de Estudos em Cronobiologia e Sono (GECS), coordenado por ela.

No início do programa, conheci o estudo de pós-doutorado da minha orientadora, intitulado “O efeito da suplementação no sono e metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso” (CNPQ nº 150781/2017-2). O mesmo faz parte do projeto temático “Melatonina e regulação do metabolismo energético: estudos básicos, clínicos e epidemiológicos”, coordenado pelo Prof. Dr. José Cipolla-Neto (FAPESP no 2014/50457-0). Neste projeto, como foram coletados dados do consumo alimentar, junto com minha orientadora, decidimos analisar parte destes dados, sendo assim o meu projeto de mestrado. Assim, tive a oportunidade de aprofundar os aspectos nutricionais do estudo, especialmente, as gorduras dietéticas. Então, submergi numa área totalmente nova para mim, a crononutrição.

Minhas maiores motivações em realizar o presente estudo, foram minha área de formação ser nutrição, trabalhar em hospital, e ver de perto a realidade dos trabalhadores noturnos no consultório também. A participação no GECS foi essencial para o desenvolvimento da presente pesquisa, assim como o contato com outros alunos do programa da pós-graduação. Mesmo no contexto pandêmico da covid-19, tive a honra de participar de eventos importantes para aperfeiçoamento do presente estudo e também pessoal. Dentre eles, apresentei a metodologia do presente estudo no XVIII Congresso Brasileiro de Sono em dezembro de 2021 (Apêndice 1).

A dissertação apresentada foi elaborada no formato alternativo. Dessa forma, o capítulo de resultados e discussão foi elaborado na forma de artigo científico, intitulado “Efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes de acordo com o perfil lipídico da dieta em trabalhadoras noturnas”. Portanto, a presente dissertação foi elaborada com os seguintes capítulos: Introdução, Hipóteses, Objetivos, Métodos, Artigo e elementos pós-textuais.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 TRABALHO NOTURNO, RISCO DE DIABETES E O PAPEL DO PERFIL LIPÍDICO DA DIETA

A alteração da rotina de trabalho para turnos e/ou turnos noturnos acarreta mudanças em nossos ritmos biológicos, isso geralmente leva a alteração no padrão de sono, má qualidade de vida e recuperação reduzida (ULHÔA et al., 2015). A saber, a restrição de sono desalinha os ritmos circadianos, contribuindo para alterações metabólicas em trabalhadores em turnos (ULHÔA et al., 2015; SHARMA et al., 2017; FONKEN; NELSON, 2014).

Nesse contexto, é considerado trabalho noturno no Brasil quando este ocorre entre 22:00 e 05:00h. Estima-se que até 20% dos trabalhadores na América do Norte e na Europa estejam envolvidos em algum tipo de trabalho em turnos e noturno, atingindo até 30% nos países em desenvolvimento (HARRINGTON, 2001; ATKINSON et al., 2008; ALTERMAN et al., 2013; FISHER; ROTENBERG; MORENO, 2004). No Brasil, entre os 16 milhões dos habitantes da maior metrópole, São Paulo, estimou-se que 8,6% eram trabalhadores noturnos fixos, 3,0% de turnos alternantes e 2,3% trabalhavam em horários irregulares (BORGES; MACÊDO; CARNEIRO, 2020).

O sono insuficiente e de má qualidade está associado a um maior risco de obesidade (SPIEGEL et al., 2004; ANTUNES et al., 2010), o que pode ser devido, em parte, a uma redução na leptina sérica (um inibidor do apetite), e aumento da grelina sérica (um estimulador da fome) (CAIN et al., 2015). Curiosamente, em Marqueze, Ulhôa e Moreno (2014) foi observado que trabalhadores obesos em turnos irregulares tinham níveis mais altos de leptina em comparação com trabalhadores obesos em turnos diurnos e que o aumento do índice de massa corporal (IMC) foi associado a menores concentrações de grelina. Os autores sugeriram que a resistência à leptina explicaria os resultados e que trabalhadores de turnos irregulares com obesidade tinham altos níveis de leptina devido ao desalinhamento circadiano.

Do ponto de vista da cronobiologia, durante o dia nós promovemos a metabolização da glicose e o armazenamento na forma de gordura, e à noite a tolerância glicose é reduzida e metabolização de gordura se torna a fonte de energia durante o jejum. Numa revisão com 15 estudos, a glicemia pós-prandial com testes diurnos entre

07:00h e 16:00h e noturnos entre 20:00h e 04:00h, com refeições idênticas e consumidas pelos mesmos participantes, constatou que as respostas insulínicas são significativamente maiores à noite quando comparadas com refeições diurnas (LEUNG et al., 2020). Desse modo, o trabalho em turnos noturnos desregula o apetite e o metabolismo do indivíduo, exercendo efeitos deletérios sobre a saúde metabólica (MOHD AZMI et al., 2020).

No tocante às doenças crônicas, estudos de coorte evidenciaram o papel do trabalho em turnos e noturno na prevalência de diabetes (DM), associação da duração do trabalho noturno e fatores de estilo de vida com o risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (HANSEN et al., 2016; VETTER et al., 2018; SHAN et al. 2018; SILVA-COSTA et al., 2020). No aspecto da inflamação e o risco de doenças crônicas, um estudo de base populacional investigou o Índice Inflamatório Alimentar (DII) em relação ao trabalho em turnos a partir dos dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (2005–2010), indicando que os trabalhadores em turnos apresentaram dietas mais pró-inflamatórias do que os diurnos (WIRTH et al., 2014).

Nessa perspectiva, estudos em laboratório já demonstraram alguns mecanismos importantes na homeostase da glicemia em trabalhadores em turnos. No estudo de Sharma et al. (2017), em que 12 enfermeiras saudáveis foram submetidas a teste de refeição com isótopo marcado durante turnos diurnos e noturnos simulados, foi avaliado o fluxo de glicose e a função das células beta. Durante os experimentos no turno noturno, as enfermeiras apresentaram concentrações de glicose pós-prandial integrada maiores, concentrações de insulina em jejum menores, atraso no tempo para o pico de insulina, concentrações de peptídeo C em jejum menores e a responsividade total das células beta diminuída.

Corroborando com os achados anteriores, Wefers et al. (2018) mostraram, em voluntários do sexo masculino, que o desalinhamento circadiano, além de resultar em uma diminuição significativa na sensibilidade à insulina, que isso foi, principalmente, devido ao prejuízo na eliminação de glicose não oxidada estimulada pela insulina - mas não na sensibilidade hepática à insulina. Adicionalmente, neste estudo observou-se receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR - *Peroxisome Proliferator-activated Receptors*) molecular enriquecido e assinatura do metabolismo de gordura (oxidativo), o que pode sugerir uma competição de substrato no nível do músculo esquelético, isto é, um comprometimento da sensibilidade à insulina do

músculo esquelético.

O dismetabolismo evidenciado em trabalhadores noturnos pode provocar alterações no padrão alimentar ou vice-versa, como o aumento de energia diária (DE ASSIS et al., 2003) e aumento da fome e da duração de ingestão de alimentos (BRONDEL et al., 2010). Para explicar tais alterações, sugere-se que na privação de sono ocorre uma maior atividade neuronal em resposta a estímulos alimentares, o que resultaria em maior motivação para buscar alimentos com maior densidade energética, principalmente com alto teor de gorduras e açúcares (FRANK et al., 2017).

Anteriormente, Cain et al. (2015) investigaram a relação do trabalho noturno com aumento da preferência por alimentos com alto teor de gordura. A amostra de 16 adultos, sendo oito mulheres, foi submetida a turnos noturnos simulados e concluiu-se que a restrição de sono aumentou a preferência por alimentos ricos em gorduras no café da manhã. Contudo, as calorias totais ingeridas e a quantidade de alimentos não diferiram. Isso se daria porque o horário da refeição é um potencial *zeitgeber*, ou seja, ocorre a interação entre o relógio central e as vias sensoriais de nutrientes (por exemplo, AMPK<sup>1</sup>) que são ativadas durante o jejum (PANDA, 2016). Nesse contexto, alimentos altamente palatáveis, como as gorduras, podem sinalizar direta e rapidamente aos centros orexígenos e regiões associadas à estimulação hedônica, influenciando o comportamento de busca de alimentos (WEBB; LEHMAN; COOLEN et al., 2015; BLANCAS-VELAZQUEZ et al., 2015; PICKEL; SUNG, 2020).

De acordo com as Pesquisas de Orçamentos Familiares (POF) 2017-2018, entre os brasileiros o consumo de óleos e gorduras foi elevado (46,8%), com as mulheres apresentando maiores frequências de consumo para biscoitos, bolos, doces, leite e derivados. Notavelmente, quando os brasileiros ingerem alimentos fora do domicílio, a qualidade da alimentação piora. A mesma pesquisa demonstrou que há um aumento para bebidas destiladas (44,1%), salgados fritos e assados (40,1%), outras bebidas não alcoólicas (40,1%), seguidos do sorvete/picolé (37,2%), salgadinhos chips (32,7%), bolos recheados (32,6%) e refrigerantes (31,1%) (IBGE, 2020). Nessa perspectiva, os alimentos ultraprocessados foram os que mais contribuíram para alimentação fora do lar, com elevada densidade energética, ricos em açúcares livres e gordura saturada e baixo teor de micronutrientes e fibras

---

<sup>1</sup> *AMP-Activated Protein Kinase* é um regulador da homeostase energética central que age coordenando as vias metabólicas e, dessa forma, equilibra o fornecimento de nutrientes com a demanda de energia (KIM et al., 2016).

(BEZERRA et al., 2021).

Em relação ao DM e a composição das gorduras da dieta, o estudo de Hemiö et al. (2015) com 1478 funcionários (55% homens) de uma companhia aérea com diferentes sistemas de turnos, selecionados a partir de uma triagem de risco de DM ou com glicose plasmática em jejum entre 6,1 e 11,0 mmol / L, avaliou a ingestão de alimentos e nutrientes por meio do *Diet History Questionnaire* (DHQ), validado para essa população por Morikawa et al. (2008). Dentre os achados, homens e mulheres que trabalhavam em turnos apresentaram consumo de gordura saturada maior que os trabalhadores diurnos. Curiosamente, mulheres mais velhas ( $\geq 47,6$  anos) e que trabalhavam em turnos diurnos e noturnos tiveram maior ingestão de energia advinda da gordura (33,9%) e de gordura saturada (12,8%) quando comparadas a mulheres na mesma faixa etária em turno diurno.

Esses resultados sugerem que há uma alteração aguda no comportamento alimentar por mecanismos centrais independentes do relógio, ou seja, a composição da dieta pode alterar o arrastamento fótico do núcleo supraquiasmático (NSQ), mas os efeitos mais importantes da dieta rica em gorduras no sistema circadiano provavelmente ocorre indiretamente por meio de mudanças de fase em relógios periféricos em resposta ao comportamento alimentar alterado (PICKEL; SUNG, 2020).

Outros estudos também relataram uma maior ingestão de gordura entre trabalhadores noturnos, como Heath et al. (2016), em que trabalhadores noturnos consumiam mais de 35% das calorias totais em gorduras (recomendação utilizada: 20% a 35%), sendo 15,5% de gordura saturada. No mesmo estudo, ilustrou-se que à medida que a duração do sono e a fadiga crônica aumentavam, os participantes consumiram uma porcentagem maior de gordura total (efeito pequeno a moderado,  $r=0,24$ ) e gordura saturada na dieta (efeito moderado,  $r = 0,33$ ).

Os estudos de Almajwal et al. (2016) e de Yoshizaki et al. (2018) também avaliaram o padrão alimentar de trabalhadores em turnos e verificaram que os mesmos apresentavam maior preferência por alimentos de alta densidade calórica (doces, salgadinhos e bebidas adoçadas), assim como menor ingestão de vegetais. Um fator importante discutido nesses e outros estudos foi a dificuldade no acesso a alimentos saudáveis durante o trabalho à noite (HEMIÖ et al., 2015; MORIKAWA et al., 2008; HULSEEGE et al., 2020).

Em suma, as alterações circadianas ocasionadas pelo trabalho em turnos e

noturnos, aliadas ao consumo de gorduras dietéticas acima das recomendações, ou com potencial pró-inflamatório, pode aumentar o risco de DM2. Tal risco pode ser maior em pessoas com obesidade, principalmente, devido à inflamação de baixo grau inerente à condição. Entretanto, poucos estudos avaliam medidas de prevenção ou minimização deste risco entre trabalhadores em turnos e noturnos.

## 2.2 MELATONINA E TRABALHO NOTURNO

A melatonina (N -acetil-5-metoxitriptamina) é um hormônio, uma indoleamina anfifílica derivada do triptofano (peso molecular 232,3) com propriedades antioxidantes notáveis devido à sua capacidade adicional de estimular enzimas antioxidantes em diferentes tecidos. O papel da melatonina está relacionado, principalmente, aos ritmos biológicos e na coordenação das adaptações comportamentais e fisiológicas ao ciclo claro/escuro e às estações (CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018; HONG et al., 2020).

A melatonina é produzida principalmente pela glândula pineal, atuando como um hormônio em vários tecidos centrais e periféricos (por exemplo, retina, astrócitos, trato gastrointestinal, medula óssea, linfócitos e pele), onde atua como um fator parácrino/autócrino (AFSAR et al., 2020). A melatonina de origem pineal é sincronizada com os ritmos circadianos, ou seja, é dependente do ciclo claro/escuro e de produção estritamente noturna. Para isso acontecer, as células ganglionares fotossensíveis da retina projetam para o NSQ informações fotoperiódicas do ambiente (CIPOLLA-NETO; AMARAL, 2018).

Na sociedade moderna estamos rotineiramente expostos a perturbações circadianas, tanto pela ausência de luz natural no interior das construções quanto pela iluminação artificial, dessa forma, os trabalhadores em turnos são continuamente expostos ao desalinhamento circadiano (MORENO et al., 2019). Uma das explicações bem relatadas na literatura é que os trabalhadores em turnos e noturnos apresentam uma menor amplitude da melatonina noturna, o que por sua vez sugere que o desalinhamento circadiano crônico vivenciado por estes trabalhadores está associada a alguns dos riscos à saúde em turnos de trabalho (HUNTER; FIGUEIREDO, 2017).

Para tentar elucidar tal situação, Razavi et al. (2019) avaliaram 84 enfermeiras, por três dias, quanto à exposição à luz e a 6-Sulfatoximelatonina (aMT6s), o principal

metabólito urinário da melatonina. Notavelmente, as médias da concentração de melatonina urinária ao longo de 24 horas (em  $\mu\text{g}/\text{mg}$ -creatinina) foram semelhantes, contudo, as concentrações foram significativamente mais baixas à noite (23:00h às 06:59h) para trabalhadores de turnos noturnos alternados (20,9  $\mu\text{g}$ ) (turnos diurnos 32,9  $\mu\text{g}$  e turnos diurnos/livres 30  $\mu\text{g}$ ). O estudo também observou que as profissionais que tinham maior exposição à luz artificial à noite (42,9 lux, IC 95%, 31,8-58,0) foram as que apresentaram menores níveis residuais de melatonina urinária durante a noite.

Resuehr et al. (2019) investigaram como o trabalho em turnos leva ao desalinhamento circadiano em todo o genoma em enfermeiras após três turnos diurnos ou noturnos de 12 horas consecutivas num protocolo de nove dias (ciclo de mudança do quarto ao sétimo dia, com monitoração até o nono dia). Um dado bastante relevante do estudo foi que, mesmo após dois dias de folga, as enfermeiras do trabalho em turnos (diurnos e noturnos) experimentaram desalinhamento circadiano dos ritmos moleculares (expressão do gene das células mononucleares do sangue periférico), ou seja, a ritmicidade de vias genéticas específicas e transcrições individuais é alterada e perdura dias após o desalinhamento.

Corroborando com os estudos anteriormente citados, uma metanálise avaliou a associação entre o trabalho noturno e níveis de melatonina. No total 33 estudos foram incluídos (1.845 trabalhadores noturnos e 3.414 controles, idade média de 45,12 anos), e demonstraram que o trabalho noturno foi associado a uma diminuição no aMT6s urinário na primeira micção da manhã em 16 estudos, enquanto nenhuma associação significativa foi observada entre o trabalho noturno e a alteração da melatonina no sangue ou saliva (WEI et al., 2020). Desse modo, o estudo demonstra o aMT6s como melhor parâmetro para avaliação da melatonina no contexto do trabalho em turnos noturno, visto que a melatonina tem uma meia-vida curta (cerca de 40 minutos) e é convertida em 6-hidroxi melatonina e conjugada a aMT6s no fígado e rins para subsequente excreção urinária (CIPOLLA-NETO et al., 2018).

Dado o papel aqui colocado da ritmicidade circadiana na saúde de trabalhadores em turnos noturnos, a melatonina atua como importante regulador da alostase, e Cipolla-Neto et al. (2014) sugerem que sua suplementação ou reposição poderia melhorar alterações metabólicas associadas a reduções nos níveis de melatonina sérica, como envelhecimento, diabetes, trabalho em turnos e alto nível de iluminação durante a noite. Atualmente, a suplementação de melatonina é

reconhecida por aliviar a sensação de *jet lag*, reduzir a latência do início do sono, melhorando a qualidade do sono (BONOMINI et al., 2018).

Por ser considerada um antioxidante de amplo espectro, pode ser aplicada em condições patológicas, principalmente devido aos seus efeitos regulatórios na autofagia, estresse do retículo endoplasmático e estresse oxidativo (POURHANIFEH et al., 2020). No tocante ao metabolismo da glicose, uma metanálise de ensaios clínicos com 12 estudos mostrou que a suplementação de melatonina reduziu a glicemia em jejum, contudo, não influenciou os níveis de insulina, HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) e HbA1c (hemoglobina glicada) (DOOSTI-IRANI et al., 2018).

Em modelos animais, a melatonina teve uma ação anti-inflamatória por meio da redução da IL-6 (interleucina-6), TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral - alfa) e proteína C reativa (PCR) (AGIL et al., 2013; MEI et al., 2002; JUNG et al., 2010). Em estudos com humanos, uma metanálise com 13 estudos, sendo um total de 749 participantes, a suplementação de melatonina foi eficiente na redução dos marcadores de inflamação TNF- $\alpha$  e IL-6; contudo, sobre o PCR não teve significância (ZAREZADEH et al., 2019). Como já colocado, esses marcadores são comuns em situações de inflamação de baixo grau, como obesidade, e a cronicidade da inflamação pode levar a comorbidades, como as doenças cardiovasculares, resistência à insulina (RI), anemia, hiperlipidemia, síndrome metabólica, DM2, câncer etc. (LEE et al., 2011; FRITSCHÉ, 2015; CORREA et al., 2020).

A melatonina também atua na regulação da ingestão e nos mecanismos relacionados a fome e saciedade. Em experimentos com ratos Wistar diabéticos e não diabéticos por quatro semanas, os animais não diabéticos reduziram a frequência, tamanho e a duração das refeições, contudo, isso não foi observado em animais diabéticos (MONTANO et al., 2010). Outro estudo mais recente avaliou a suplementação de melatonina (10 mg/kg) numa dieta com alto teor de açúcar e gordura, e a suplementação foi associada a uma redução no peso corporal, ingestão de alimentos e comportamentos induzidos por novidades (ONOLAPO et al., 2020). Uma revisão sistemática concluiu que o efeito da suplementação de melatonina no consumo alimentar é heterogêneo, e apenas um estudo clínico atendeu aos critérios de inclusão, sem diferença na ingestão de calorias e macronutrientes (NOGUEIRA; MARQUEZE, 2021).

Como já relatado, o desalinhamento circadiano é um evento nocivo à saúde, principalmente quando de forma crônica, como acontece entre os trabalhadores noturnos. A melatonina, por sua relação com mecanismos relacionados à homeostase glicêmica, inflamação e metabolismo energético (KOOPMAN et al., 2017; JAVEED; MATVEYENKO, 2018; HONG et al., 2020), e estando diminuída em trabalhadores noturnos, como os profissionais de enfermagem, pode ser uma alternativa terapêutica e/ou de prevenção de alterações metabólicas associadas ao trabalho noturno.

### 2.3 RISCO DE DIABETES

De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), DM é um conjunto de doenças endócrinas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, ação da insulina ou ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, disfunção e falência de diferentes órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

A prevalência de DM era de 8,5% em 2014 em adultos de todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o que representava mais de 400 milhões de pessoas diagnosticadas (WHO, 2014). Já no Brasil, cerca de 5% da população era acometida pela patologia, em 2017; 12,5 milhões de adultos de 20 a 79 anos foram diagnosticados com DM no Brasil, o quarto entre os dez países com maior número de pessoas com diagnóstico de diabetes nessa faixa etária (IDF, 2017; WHO, 2016).

Na estratificação dos dados pelo sexo, a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2019 também evidenciou uma frequência parecida de indivíduos que referem o diagnóstico de DM. Nas capitais brasileiras, a frequência do diagnóstico médico de DM foi de 7,4%, sendo também maior entre as mulheres (7,8%) do que entre os homens (7,1%). Os dados mais recentes publicados pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2019, relatam que 463 milhões de adultos viviam com DM - um número projetado para chegar a impressionantes 700 milhões em 2045 (SEEDI et al., 2019).

Uma população potencial para o desenvolvimento de DM são os trabalhadores em turnos. Uma metanálise demonstrou uma associação positiva entre trabalho em

turnos e o DM, onde o risco de desenvolver DM aumentou em 9% para os trabalhadores em turnos em relação aos trabalhadores diurnos (GAN et al., 2015). Na população brasileira, um estudo com dados do ELSA (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto), com 15.105 indivíduos, entre 2008 e 2010, sendo um total de 2.041 participantes que trabalhavam à noite por um a 20 anos e 687 por mais de 20 anos. Notadamente, foi observado que as mulheres expostas ao trabalho em turnos apresentavam maiores chances de desenvolver DM2 quando comparadas com aquelas que nunca trabalharam. Entre as mulheres que trabalhavam à noite, a chance de DM2 e intolerância à glicose (IGT) era de 15% (OR 1,15, IC 95% 1,13-1,17) e 9% (OR 1,09, IC 95% 1,07-1,11), respectivamente. Entre os homens não foram observadas diferenças (SILVA-COSTA et al., 2015).

### **2.3.1 Fisiopatologia**

A perda ou redução da funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas pode ser desencadeada por uma série de fatores genéticos e ambientais que se manifestam de forma clínica como hiperglicemia. Na fisiologia normal do organismo, a glicemia plasmática se mantém dentro de uma faixa estreita, isso devido uma interação regulada e dinâmica entre sensibilidade do tecido à insulina e a secreção de insulina pelo pâncreas. Contudo essa homeostase pode alterar em situações patológicas como no diabetes tipo 1, resultado da destruição imuno-mediada de células  $\beta$  e no DM2, associado a defeitos na secreção de insulina específicos da glicose (OZOUGWU et al., 2013; SKYLER et al., 2017).

De acordo com a ADA (2020), o DM pode ser classificado nas seguintes categorias gerais:

- Diabetes tipo 1 (DM1) - Ocorre quando há destruição de células  $\beta$  autoimunes, geralmente levando à deficiência absoluta de insulina;
- Diabetes tipo 2 (DM2) - Há uma perda progressiva da secreção adequada de insulina das células  $\beta$  do pâncreas, frequentemente no contexto da resistência à insulina;

- Diabetes mellitus gestacional (DMG) - DM diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, quando não diagnóstico evidente antes da gestação;
- Tipos específicos de diabetes - Outras causas podem desencadear a patologia, como síndromes de DM monogênica (como DM neonatal e diabetes de início na maturidade dos jovens), doenças do pâncreas exócrino (como fibrose cística e pancreatite) e DM induzida por drogas ou produtos químicos (uso de glicocorticóides, como no tratamento de HIV ou após o transplante de órgãos).

Tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, a resposta ao estresse induzida pela hiperglicemia pode desempenhar um papel no apoptose das células  $\beta$ . Mudanças no fenótipo das células  $\beta$  associadas à hiperglicemia podem refletir numa desdiferenciação das células  $\beta$  importantes para a história natural e o estadiamento do DM (SKYLER et al., 2017). Aqui focaremos nos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao DM2, por sua relação com obesidade, inflamação e fatores dietéticos.

O DM2 é a forma predominante de DM e é responsável por pelo menos 90% de todos os casos. No DM2, entre os defeitos que envolvem a secreção de insulina, está a diminuição na secreção basal relativa, diminuição da primeira e segunda fases da resposta insulínica, insensibilidade à glicose e hipersensibilidade de aminoácidos insulínotropicos (OZOUGWU et al., 2013; BATISTA; HAIDER; KAHN, 2021).

Na revisão de Ozougwu et al. (2013), discutindo a patogênese do DM, a hipótese seria que a secreção de insulina pode ser o evento primário, apresentando-se como secreção pulsátil prejudicada de insulina. Portanto, a hiperglicemia é um indutor, bem como uma consequência da função das células ilhotas prejudicada e da RI. Dentre os fatores determinantes para a insensibilidade insulínica está a obesidade e sua duração, idade, falta de exercício, aumento da gordura dietética e diminuição de fibras e fatores genéticos.

Não obstante, a inflamação relacionada ao DM é alvo de pesquisas desde a década 1950, quando observou-se níveis circulantes aumentados de fibrinogênio e outros reagentes de fase aguda. Mais tarde outras associações foram observadas e correlacionadas com a incidência de DM2, como concentrações circulantes aumentadas de marcadores e mediadores de inflamação e reagentes de fase aguda, incluindo fibrinogênio, PCR, IL-6, inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), ácido siálico e leucócitos, entre outros (FEARNLEY; VINCENT; CHAKRABARTI, 1959;

RIDKER et al., 1997; EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2010).

Curiosamente, o ganho de peso e a obesidade são acompanhados pela ativação de pelo menos duas vias inflamatórias principais, JNK ativado por estresse e o fator de transcrição NF- $\kappa$ B (GOLDFINE et al., 2017). Na obesidade, já consolidada como condição inflamatória de baixo grau, supõe-se que este estado inflamatório reduza a responsividade à insulina em tecidos sensíveis à ação da mesma e promova o risco de DM2 por meio de ações nas células da circulação (SHOELSON et al., 2006).

No tocante ao padrão dietético, os ácidos graxos dietéticos nos últimos anos vêm sendo reconhecidos por influenciar na fisiopatologia do DM2, pois os ácidos graxos influenciam o metabolismo da glicose ao alterar a função da membrana celular, a atividade enzimática, a sinalização da insulina e a expressão gênica (KHAZRAI; DEFEUDIS; POZZILLI, 2014; RISÉRUS; WILLETT; HU, 2009). Em um estudo caso-controle com 150 indivíduos com glicemia de jejum normal e 147 indivíduos pré-diabéticos, observou-se uma relação significativa entre gorduras saturadas (ácidos mirístico e palmítico) e pré-diabetes. A ingestão de gorduras poli-insaturadas  $\omega$ -3, EPA, DHA e ARA mostrou uma associação negativa com pré-diabetes (ABSHIRINI et al., 2020).

Anteriormente, no estudo epidemiológico de Forouhi et al. (2014) foi observado que concentrações circulantes mais elevadas de ácidos graxos saturados (SFA) com cadeias de carbono ímpares, como ácido pentadecanóico (C15:0) e heptadecanóico (C17:0), podem exercer efeitos positivos sobre as células  $\beta$ . Além disso, SFA de cadeia curta e média ( $\leq$ C14:0) são relativamente inertes e a maioria das MUFAs (ácidos graxos monoinsaturados) são bem tolerados por células  $\beta$ . Esses achados, provavelmente, indicam que não só a quantidade, mas a qualidade da gordura ingerida terá impacto no desenvolvimento do DM2.

Dentre os fatores ambientais e epigenéticos, o desalinhamento circadiano também está associado ao aumento na prevalência de DM2, especialmente em indivíduos que trabalham em turnos ou durante a noite (KOOPMAN et al., 2017; PIETROIUSTI et al., 2010; MORENO et al., 2019). Os ritmos circadianos da célula orquestram a regulação das funções fisiológicas necessárias para a manutenção da homeostase normal da glicose (por exemplo, captação de glicose no músculo esquelético, produção de glicose hepática, lipólise do tecido adiposo e função das células das ilhotas) (JAVEED; MATVEYENKO, 2018).

No caso do metabolismo da glicose, a tolerância à glicose sofre uma variação ao longo do dia, quando costumam acontecer os momentos de alimentação, e essa tolerância é reduzida a noite, quando geralmente estamos em jejum. Desse modo, horários incomuns de alimentação afetam a relação de fase entre o oscilador circadiano central e os osciladores periféricos nas células do fígado e do pâncreas (HENRY; KAUR; QUEK, 2020). Nessa perspectiva, a ritmicidade da microbiota diurna também exerce influência sobre o desenvolvimento do DM2 através de assinaturas microbianas para perfil de risco metabólico (REITMEIER et al., 2020).

Diante do exposto, o DM2 é uma doença multifatorial que é enormemente influenciada pelo estilo de vida, em que o papel da composição dos ácidos graxos exerce forte influência sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Contudo, outros fatores como a ritmicidade circadiana também têm impacto no risco e prognóstico do DM2 (MAURY, 2019; REITMEIER et al., 2020).

### 2.3.2 Rastreamento e diagnóstico

O DM é diagnosticado pela presença de hiperglicemia superior a um limiar de concentração de glicose no sangue que predispõe a complicações microvasculares em órgãos-alvo. De acordo com a ADA, o diagnóstico deve ser com base na glicose plasmática, no valor de glicose plasmática em jejum (GPJ) ou no valor de glicose plasmática de 2h (GP2H) durante um teste de tolerância oral à glicose (TTOG), ou HbA1c, tendo como critérios os expostos no quadro 1 (ADA, 2021).

**Quadro 1** - Critérios para o diagnóstico de diabetes.

<b>GPJ <math>\geq</math>126 mg/dL (7,0 mmol/L).</b> <b>O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.</b>
<b>GP2H <math>\geq</math>200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante TTOG.</b> <b>O teste deve ser realizado conforme descrito pela OMS, utilizando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75 g de glicose anidra dissolvida em água.</b>
<b>HbA1c <math>\geq</math>6,5% (48 mmol/mol).</b> <b>O teste deve ser realizado em um laboratório usando um método certificado pelo NGSP e padronizado para o ensaio DCCT.</b>
<b>Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória <math>\geq</math>200 mg/dL (11,1 mmol/L).</b>

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; GNSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; GPJ, glicose plasmática em jejum; TOTG, teste oral de tolerância à glicose; OMS, Organização Mundial da Saúde; GP2H, glicose plasmática de 2 h. **Fonte:** ADA, 2021.

Alguns fatores aumentam as chances de um indivíduo desenvolver DM2, como a idade, obesidade e inatividade física. É comum em mulheres com DMG prévia, com hipertensão ou dislipidemia, com síndrome dos ovários policísticos e em certos subgrupos raciais/étnicos (afro-americanos, índios americanos, hispânicos/latinos e asiático-americanos). Como demonstrado no quadro 2, é comum uma associação forte com fatores genéticos e histórico familiar em parentes de primeiro grau.

**Quadro 2 - Critérios para testes de DM ou pré-diabetes em adultos assintomáticos.**

<b>1. O teste deve ser considerado em adultos com sobrepeso ou obesidade (IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> ou <math>\geq 23</math> kg/m<sup>2</sup> em asiático-americanos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco:</b>
• Parente de primeiro grau com DM
• Raça/etnia de alto risco (por exemplo, afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, ilhéu do Pacífico)
• História de Doença Cardiovascular
• Hipertensão ( $\geq 140/90$ mmHg ou em terapia para hipertensão)
• Nível de colesterol HDL $< 35$ mg/dL (0,90 mmol/L) e/ou um nível de triglicerídeos $> 250$ mg/dL (2,82 mmol/L)
• Mulheres com síndrome dos ovários polítics
• Inatividade física
• Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo, obesidade grave, acantose nigricans)
<b>2. Pacientes com pré-diabetes (HbA1c <math>\geq 5,7\%</math>, IGT ou IFG) devem ser testados anualmente.</b>
<b>3. As mulheres que foram diagnosticadas com DMG devem fazer ao longo da vida pelo menos a cada 3 anos.</b>
<b>4. Para todos os outros pacientes, o teste deve começar aos 45 anos.</b>
<b>5. Se os resultados forem mais normais, os testes devem ser repetidos em risco de 3 anos, considerando os resultados mais esperados, dependendo dos resultados iniciais e do status de resultados.</b>
<b>6. HIV</b>

IFG, glicose de jejum alterada; IGT, Tolerância diminuída à glicose; DMG, diabetes mellitus gestacional. **Fonte:** ADA, 2021.

Quando os indivíduos cujos níveis de glicose não atendem aos critérios para DM, mas são muito altos para serem considerados normais, denomina-se “pré-diabetes”. Para isso, a glicemia de jejum prejudicada é definida como níveis de GPJ de 100 a 125 mg/dL e IGT como glicose plasmática de 2h durante níveis de TOTG de 75g de 140 a 199 mg/dL. É interessante salientar que a OMS e várias outras

organizações de diabetes definem o ponto de corte da GJP em 110 mg/dL.

É importante colocar que a própria ADA alerta que os testes mencionados no quadro 1 não necessariamente detectam DM nos indivíduos, a menos que haja um diagnóstico clínico claro, o diagnóstico necessita de dois resultados de teste anormais da mesma amostra ou em duas amostras de teste separadas. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB) adota os mesmos critérios da ADA para o rastreamento e diagnóstico do DM (SDB, 2019).

A avaliação da atividade da insulina pode ser uma opção válida, uma vez que níveis elevados de glicose ou insulina são sugestivos de RI. Nesse contexto, o índice HOMA-IR expressa a RI hepática, e pressupõe que a RI hepática e a periférica são equivalentes. O seu cálculo requer a mensuração da glicemia e da insulinemia obtidas em uma mesma amostra de sangue, após jejum de 8 a 12 horas, a partir das fórmulas apresentadas no quadro 3.

**Quadro 3 - Fórmulas para o cálculo do índice HOMA-IR**

$\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{glicemia em mmol/L}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})]}{22,5}$ <p style="text-align: center;">OU</p> $\text{HOMA-IR} = \frac{[(\text{glicemia em mg/dL}) \times (\text{insulinemia em } \mu\text{U/mL})]}{405}$
---

**Fonte:** adaptado de SDB, 2019.

A SDB sugere a utilização de pontos de cortes para HOMA-IR específicos para a população brasileira. Para o índice HOMA-IR, foi encontrado o valor >1,80 para identificação de RI em adultos e idosos conforme o estudo BRAMS (*Brazilian Metabolic Syndrome Study*) (GELONEZE et al., 2009).

## 2.4 GORDURAS

### 2.4.1 Conceito e classificação

As gorduras são um grupo heterogêneo de moléculas que compartilham propriedades comuns, sendo predominantemente hidrofóbicas e solúveis em solventes orgânicos. Os ácidos graxos são um grupo diversificado de moléculas caracterizadas por uma série de grupos metílenos que lhes conferem o caráter hidrofóbico. Quimicamente, são constituídos por um ácido carboxílico com uma cauda

alifática (PHILIPPI, 2006; RATNAYAKE; GALLI, 2009). Sabe-se que as gorduras são importantes na dieta humana, pois desempenham funções energéticas; um grama de óleo ou gordura fornece cerca de nove kcal, assim como na fluidez da membrana celular e na sinalização celular (PHILIPPI, 2006, BURDGE; CALDER, 2015).

Dentre as funções no organismo, alguns ácidos graxos, como o ácido mirístico (14:0) e o ácido palmítico (16:0), exercem papéis específicos na acilação de proteínas de membrana, que são importantes para sustentar aquelas proteínas à membrana plasmática. Enquanto o ácido graxo poli-insaturado  $\omega$ -6 (20: 4 $\omega$ -6) atua como principal precursor para a produção de eicosanóides, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos que desempenham muitas funções regulatórias, como da expressão ou atividade de fatores de transcrição, o que significa que esses ácidos graxos desempenham papéis no controle da expressão gênica e produção de proteínas pelas células (CALDER, 2015).

Em relação à classificação, os lipídios dietéticos são classificados pela sua composição em ácidos graxos. Para essa classificação são levados em consideração o tamanho da cadeia de carbono, o número de duplas ligações na cadeia de carbono e a configuração das duplas ligações. Essas características químicas, associadas à quantidade de gordura ingerida na alimentação, são determinantes do efeito da ingestão dos ácidos graxos na saúde (SANTOS et al., 2013; PALERMO, 2014).

Os ácidos graxos podem ser divididos em saturados e insaturados, além de colesterol e das gorduras *trans*. Os ácidos graxos saturados podem ser divididos em quatro grupos: ácidos graxos de cadeia curta (3-7 átomos de carbono), cadeia média (8-12 átomos de carbono na cadeia), cadeia longa (14-20 átomos de carbono) e cadeia muito longa (acima de 21 átomos de carbono) (SANTOS et al., 2013; RATNAYAKE; GALLI, 2009).

O ácido palmítico, de cadeia longa, é o mais abundante na alimentação humana, estando presente em todas as gorduras, como óleos marinhos, no leite e as gorduras de depósito de animais terrestres e gorduras vegetais saudáveis; butírico (4: 0) e capróico (6: 0) são os mais importantes ácidos graxos de cadeia curta e ocorrem nas gorduras do leite. Entre os ácidos de graxos de cadeia média estão o caprilico (8: 0), cáprico (10: 0) e láurico (12: 0), estando presentes nos óleos de coco e palma. Por último, os ácidos graxos de cadeia muito longa são comumente presentes na maioria das dietas hiperlipídicas, mas em baixas concentrações, menos de 0,1% dos ácidos

graxos totais (RATNAYAKE; GALLI, 2009).

Já os ácidos graxos insaturados são divididos pela razão do número de dupla ligações, em mono (MUFAs) ou poli-insaturados (PUFAs); são encontrados especialmente na configuração *cis* da dupla ligação. A localização da primeira dupla ligação da cadeia carbônica a partir do grupo metila identifica a série do ácido graxo, por meio da letra  $\omega$ , sendo os principais  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 e  $\omega$ -9. Os ácidos graxos monoinsaturados possuem uma dupla ligação na cadeia carbônica, e o mais comum encontrado na natureza é o oleico (C18:1), série  $\omega$ -9, com maior concentração no óleo de oliva (SANTOS et al., 2013).

De acordo com Palermo (2014), os ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3 (linolênico, formado por 18 carbonos e 3 duplas; eicosapentanóico, formado por 20 carbonos e 5 duplas; docosaapentanóico, formado por 22 carbonos e 6 duplas) são encontrados em óleos de peixe do Atlântico Norte. O ácido linoleico (AL), um ácido graxo de 18 carbonos com duas duplas ligações (18:2), é o principal ácido graxo  $\omega$ -6, encontrado especialmente em óleos vegetais como os de soja, cártamo, milho e canola (SANTOS et al., 2013).

Em relação aos ácidos graxos *trans* ou “gorduras *trans*”, estes são encontrados naturalmente em pequenas quantidades em algumas carnes e laticínios produzidos por ação bacteriana no estômago de animais e esse tipo de gordura é de bastante interesse para a indústria alimentícia, por prolongar a vida útil de alimentos processados, e são fabricadas por hidrogenação parcial de óleos vegetais comestíveis (RATNAYAKE; GALLI, 2009; YEAK et al., 2021). Contudo, a recomendação é reduzir ao mínimo esse tipo de gordura, pois quando  $>1\%$  da ingestão total de energia, o consumo de gordura *trans* aumenta os riscos de eventos de doenças cardíacas e mortalidade (WHO, 2018).

Outra classe de lipídios que desperta bastante interesse na alimentação são os esteróis, representados pelo colesterol, por ser encontrado em células e tecidos de todos os mamíferos. Dentre as suas funções, o colesterol é um substrato para formação de hormônios sexuais, incluindo testosterona e estrogênio, e para o biossíntese da vitamina D na pele (CALDER, 2015). Anteriormente, acreditava-se que o aumento da ingestão de colesterol na dieta acarretaria num aumento de colesterol no sangue, o que, por sua vez promoveria o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Contudo, novas evidências surgiram e demonstraram que não é tão

simples assim, pois a resposta sérica ao colesterol dietético é muito mais complexa, isso porque o próprio corpo produz endogenamente colesterol e a maior parte do colesterol vem dessa produção (BLESSO; FERNANDEZ et al., 2018).

Com isso, percebemos como é trivial e complexo o papel dos lipídios na alimentação, sendo os ácidos graxos e o colesterol os principais grupos de lipídios presentes na dieta humana. Desse modo, é evidente o papel de determinados ácidos graxos na homeostase dos processos biológicos, contudo, as recomendações dietéticas ainda não são bem estabelecidas para esses grupos.

#### 2.4.2 Recomendações de gorduras

Ainda hoje as recomendações de lipídios dietéticos são muito conflitantes. Em 1989, o Subcomitê do *National Research Council* (EUA) não estabeleceu valores de recomendações para os lipídios na décima edição das *Recommended Dietary Allowances* (RDAs), contudo, o *Food and Nutrition Board's Committe on Diet and Health*, após fazer avaliação minuciosa das evidências, sugeriu que a quantidade calorias provenientes das gorduras não deveriam exceder 30% do valor energético, sendo que menos de 10% das calorias deveriam ser fornecidas a partir dos ácidos graxos saturados e o colesterol da dieta deveria ser inferior a 300 mg/dia (NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al., 1989a; NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al., 1989b).

Em 2005, o *Institute of Medicine* (IOM) propôs uma adequação da ingestão energética em macronutrientes, utilizando o conceito *acceptable macronutrients of distribution ranges* (AMDR), ou faixa de distribuição aceitável de macronutrientes. AMDR representa o alcance de ingestão de um nutriente para uma fonte de energia particular, como carboidrato, proteína e lipídio, que seria associado com risco reduzido de doenças crônicas decorrentes da ingestão de nutrientes essenciais. Nessa revisão foi estimada uma AMDR para os lipídios 20 a 35% da energia total da dieta (IOM, 2005).

Baseados nos avanços dos estudos, foram estabelecidos valores específicos para os ácidos graxos a partir do consumo médio da população dos Estados Unidos, definindo assim os valores de *adequate intake*, ou ingestão adequada (AI), para o ácido linoléico e o ácido  $\alpha$ -linolênico (18:3n-3). Dessa forma, a AI estabelecida foi de 17 g/dia para homens e 12 g/dia para mulheres entre 19 e 50 anos para o linoléico e

para o ácido  $\alpha$ -linolênico foi de 1,6 e 1,1 g/dia para homens e mulheres, respectivamente. Não foram definidos valores de *Tolerable Upper Intake Level* (UL), definido como o mais alto valor de ingestão diária prolongada sem oferecer risco de efeito adverso à saúde, para os ácidos graxos poli-insaturados devido à falta de evidências suficientes (IOM, 2005).

Outras instituições, como o *American Heart Association* (AHA) e o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), recomendam 25% a 35% das calorias diárias de gordura (VANNICE; RASMUSSEN, 2014). De acordo com a posição da Academia de Nutrição e Dietética, estas recomendações de ingestão total de gordura são realizadas com base em evidências que indicam que o consumo fora desses intervalos é associado a uma maior ingestão de energia e gordura saturada (ingestão de gordura  $\geq 35\%$ ) ou maior ingestão de carboidratos (gordura  $< 20\%$ ) (LICHTENSTEIN et al., 2006; VANNICE; RASMUSSEN, 2014). Na Tabela 1 estão as principais recomendações de gorduras estabelecidas por importantes organizações mundiais.

Tabela 1 - Recomendações de ingestão de ácidos graxos na dieta<sup>A</sup>

Organização	Gordura Total (%E)	PUFA (n-3) <sup>B</sup>	PUFA (n-6) <sup>C</sup>	MUFA <sup>D</sup>	SFA <sup>E</sup>	TFA <sup>F</sup>
<b>Diretrizes dietéticas de 2010 (USA)</b>	20-35	Substituir as gorduras sólidas por óleos sempre que possível	Use óleos para substituir gorduras sólidas	Substitua as gorduras sólidas com MUFAs (Padrão mediterrâneo)	<10%	Mínimo possível
<b>Ingestão dietética de referência (USA)</b>	20-35	AL <sup>G</sup> para ALA <sup>H</sup> é 1,1-1,6 g / dia ou 0,6%-1,2% de ingestão; até 10% pode ser EPA <sup>I</sup> + DHA <sup>J</sup>	5%-10% da ingestão; AI para LA <sup>K</sup> é 12-17 g / dia	<i>Não estabelecido</i>	Tão baixo quanto possível	Mínimo possível
<b>Academia de nutrição e dietética (USA)</b>	20-35	0,6% -1,2% da ingestão como ALA; 500 mg EPA+DHA / dia	3-10% da ingestão	15%-20% da ingestão	Meta de <7%, máximo	<1%
<b>Associação Americana do coração (AHA)</b>	20-35	Comer peixe (principalmente peixes gordurosos) pelo menos 2X/semana	LA como 5%-10% da ingestão	Substituir gordura animal na dieta	<7%	<1%
<b>WHO/FAO<sup>L</sup></b>	20-35	0,5% -2% da ingestão; mínimo 0,5% de ALA; 250 mg EPA+DHA/dia	AI para LA é 2% - 3% da ingestão	<i>Não estabelecido</i>	Consumo <10% da energia; deve-se substituir por PUFAs	<1%
<b>EFSA<sup>M</sup></b>	20-35	AI para ALA é 0,5% da ingestão; 250 mg EPA+DHA/dia	AI para LA é 4% da ingestão	<i>Não estabelecido</i>	Mínimo possível	Mínimo possível
<b>ISSFA<sup>N</sup></b>	<i>Não estabelecido</i>	ALA 0,7% da ingestão; mínimo 500 mg EPA+DHA/dia	AI para LA 2% da ingestão	<i>Não estabelecido</i>	<i>Não estabelecido</i>	<i>Não estabelecido</i>

A - Porcentagens baseadas na ingestão total de energia que atende às necessidades do indivíduo. B - PUFA= ácidos graxos poli-insaturados. C - Valores relatados para PUFA n-6 total, a menos que indicado. D – MUFA = ácidos graxos monoinsaturados. E - SFA = ácidos graxos saturados. F – TFA = ácidos graxos *trans*. G - AI= Ingestão adequada. AI é um nível de ingestão média diária recomendada de nutrientes, com base em níveis de ingestão experimentalmente derivados ou aproximações da ingestão média de nutrientes observada por um grupo (ou grupos) de pessoas aparentemente saudáveis que são assumidas para ser adequado. Uma IA é estabelecida quando não há evidências científicas suficientes para determinar um requisito médio estimado. H – ALA =  $\alpha$ - ácido linolênico. I – EPA = ácido eicosapentaenóico. J – DHA = ácido docosahexaenóico. K – LA = ácido linoleico. L - OMS/FAO = Organização Mundial da Saúde / Organização para a Alimentação e Agricultura. M – EFSA = Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos. N – ISSFAL = Sociedade Internacional para o Estudo de Ácidos Graxos e Lípides. **Fonte:** adaptado de Vannice e Rasmussen (2014).

Uma limitação do uso das DRIs para a população brasileira é o fato delas serem baseadas nas populações americana e canadense. No entanto, a sociedade brasileira de nutrição adota como norteador das recomendações brasileiras pela insuficiência de dados e inquéritos (MOREIRA et al., 2012).

### **2.4.3 Ritmos biológicos, gorduras dietéticas e inflamação**

Todos os seres vivos são influenciados por alterações rítmicas no meio em que vivem; naturalmente isso ocorre numa tentativa de o organismo adaptar-se de forma otimizada a tais eventos. Com isso, a maioria das espécies desenvolveram sistemas de temporização internos que controlam os ritmos comportamentais e fisiológicos durante 24 horas, chamados relógios biológicos (HARMER; PANDA, 2001). Entre os fatores ambientais, o ciclo claro/escuro parece ser um dos sincronizadores diários mais importantes, conhecidos como *zeitgebers* dos ritmos endógenos (AMARAL et al., 2014).

Quando os ritmos circadianos são desalinhados devido à insônia, *jet lag*, trabalho noturno ou outros motivos, algumas células imunes vitais podem ser afetadas, levando a um declínio na imunidade e tornando os indivíduos vulneráveis a doenças, como as inflamatórias (XU et al., 2020). Na alimentação, os efeitos da dieta hiperlipídica e com alto teor de gordura saturada (SFA) e os ritmos circadianos estão intimamente ligados, dessa forma a sinalização pró-inflamatória pode funcionar como um elo comum na desregulação metabólica e circadiana (KIM; NEUEN-DORFF; EARNEST, 2019).

No cérebro, os ácidos graxos livres, quando elevados, podem resultar em neuroinflamação, e a inflamação do hipotálamo é a primeira resposta adaptativa a uma dieta hiperlipídica. A saber, grandes quantidades de gordura na alimentação interrompem a expressão normal de neuropeptídeos alimentares NPY, AgRP e POMC, afetando a homeostase energética geral, também alterando os ritmos dos núcleos regulados por relógio e genes reguladores circadianos (TSE et al., 2018).

De acordo com Nathan e Ding (2010), a inflamação envolve diferentes respostas entre muitos tipos de células, como à lesão ou infecção. Desse modo, os sintomas clássicos associados às respostas inflamatórias incluem calor, vermelhidão, inchaço, dor e perda de função. Normalmente, a inflamação deve ser transitória, mas

em algumas circunstâncias a resposta aguda pode se tornar crônica. Em particular, um estado de inflamação crônica de baixo grau é um fator importante na etiologia de uma gama de doenças crônicas comuns, incluindo doenças cardiovasculares, DM, Alzheimer e outras doenças neurológicas e câncer (FRITSCHÉ, 2015).

Na obesidade também há um aumento da resposta inflamatória sistêmica, isso a partir da inflamação no tecido adiposo visceral ou branco (CORREA et al., 2020). Em princípio, os adipócitos acumulam grandes quantidades de ácidos graxos, ocasionado aumento do tamanho e multiplicação dos adipócitos, com isso o tecido perde vascularização levando à hipoxia e necrose de adipócitos. Daí, o processo inflamatório se inicia pela resposta fagocítica para remoção dessas células, contudo, o processo oxidativo pode ser exacerbado pela peroxidação lipídica, ou seja, oxidação dos lipídios dentro dos adipócitos. Nesse cenário, inúmeras células imunológicas são recrutadas, inicialmente pelo aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  e leptina, e redução de interleucina-10 (IL-10) e adiponectina, iniciando a inflamação sistêmica de baixo grau (MURANO et al., 2008; LEÓN-PEDROZA et al., 2015).

Em relação ao estilo de vida, fatores dietéticos podem exercer influência sobre os mecanismos das respostas inflamatórias. No tocante aos nutrientes, a gordura dietética está ligada à inflamação por meio da translocação de produtos microbianos do intestino para a corrente sanguínea. Esses produtos são comumente chamados de lipopolissacarídeos (LPS), que são endotoxinas. Por sua vez, as endotoxinas constituem a parede celular de todas as bactérias Gram-negativas, podendo ter efeitos tóxicos (FRITSCHÉ et al., 2015).

Para comprovar isso, estudo demonstrou que padrões alimentares com grande quantidade de gordura, estilo dieta ocidental, perturbam os ritmos biológicos e a composição de metabólitos micróbio-dependentes, aos quais o fígado está exposto, resultando na interrupção das redes regulatórias circadianas do metabolismo hepático (LEONE et al., 2015). Outro estudo indica que a estrutura e a forma do ácido graxo podem afetar a quantidade de endotoxina absorvida (LAUGERETTE et al., 2011). Desse modo, a quantidade e a fonte de gordura têm um impacto bidirecional, tanto na resposta inflamatória, como na modulação circadiana, sendo um fator relevante para agravamento da inflamação crônica.

Outro ponto importante seria a microbiota, em que em indivíduos com ritmo circadiano regulado o consumo de alimentos coincide com a fase de atividade,

consequentemente, nos ritmos da microbiota residente e nos metabólitos na circulação. Contudo, já foi demonstrado que comer tarde da noite causou desalinhamento dos relógios circadianos, prejudicou a função de barreira e induziu inflamação no intestino, alterando a diversidade e composição da microbiota intestinal e também o perfil funcional da microbiota (NI et al., 2015).

Nessa perspectiva, os estudos também mostram que os horários e a composição das refeições funcionam como reguladores circardio-inflamatórios. Por exemplo, o consumo de carne vermelha e processada no café da manhã mostrou associação com PCR e também HbA1c. Por outro lado, a ingestão de frutas e vegetais no café da manhã e no jantar foi associada de forma benéfica com biomarcadores cardiometabólicos e inflamatórios (SCHWEDHELM et al., 2017).

Em contrapartida, desordens dos ritmos circadianos podem causar distúrbios na resposta inflamatória, levando a distúrbios do sistema imunológico. Há mais de 60 anos, foi relatado que a translocação de LPS é significativamente dependente do tempo, e a interrupção circadiana pode amplificar consideravelmente a resposta inflamatória, as citocinas inflamatórias, a expressão dos genes do relógio na cartilagem, fígado e no sistema gastrointestinal (HALBERG et al., 1960; XU et al., 2020). É interessante notar que tanto o fator dietético quanto o desalinhamento circadiano por mecanismos diferentes são capazes de ativar vias inflamatórias.

Um caso especial é dos trabalhadores noturnos. Rotineiramente esses indivíduos experimentam desalinhamento circadiano nos momentos de alimentação e são ativos durante a noite; essa prática foi associada ao aumento de DM, hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares (RÜGER; SCHEER, 2009; ULHÔA et al., 2015). Para corroborar com o aspecto da inflamação, o desalinhamento de curto prazo, ou seja, uma única inversão de 12h no ciclo ambiental e comportamental (sono/vigília, repouso/atividade, jejum/alimentação e ciclo claro/escuro) aumentou em 11% a PCR (MORRIS et al., 2017). A longo prazo, Wright Jr. et al. (2015) observaram que semanas de desalinhamento também aumentaram a PCR, assim como marcadores pró-inflamatórios TNF- $\alpha$  e os níveis da citocina anti-inflamatória IL-10.

Atualmente na literatura, há muitas evidências do potencial de dietas ricas em SFAs, como as dietas ocidentais, no desenvolvimento de um perfil inflamatório no tecido adiposo. Já as dietas ricas em PUFAs tem efeitos metabólicos benéficos na inflamação (RAVAUT et al., 2021). Também, já está bem consolidado o papel

inflamatório de altos níveis de colesterol na dieta, a entrada e retenção de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na parede das artérias, desencadeando a expressão de moléculas de adesão pelo endotélio e na secreção local de citocinas e quimocinas (BROWN; POUDYAL; PANCHAL, 2015; ROCHA; SANTOS, 2018; PANCHAL; BROWN, 2019).

Em relação à ação dos ácidos graxos de cadeia longa  $\omega$ -3 (PUFA) em processos inflamatórios, essa se dá a partir da incorporação da EPA e DHA em células inflamatórias humanas, ocorrendo parcialmente às custas de ácido araquidônico, resultando em menos substrato disponível para síntese dos eicosanóides inflamatórios clássicos, como a prostaglandina E2 (PGE2). Por meio da produção alterada de eicosanóides, o PUFA  $\omega$ -3 pode afetar a inflamação e os processos inflamatórios, embora também possa exercer ações não mediadas por eicosanóides na sinalização celular e expressão genética (CALDER, 2011; CHAPKIN; AKOH; MILLER, 1991; PETERSON et al., 1998).

Diante do exposto, é interessante colocar que as interações entre os relógios circadianos e os principais mediadores da inflamação associados ao consumo de gorduras podem ser importantes na manutenção da homeostase metabólica, assim como um risco para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade, especialmente DM2. Isso devido a robustas evidências que indicam que inflamação de baixo grau, refletida pela produção anormal de citocinas, estimula vias de sinalização inflamatórias em tecidos sensíveis à insulina, tanto pelo desalinhamento circadiano quanto pelos lipídios dietéticos (RADZIKOWSKA et al., 2019; YU et al., 2019).

### 3 HIPÓTESES

- A suplementação de melatonina melhora os marcadores de risco de diabetes em trabalhadoras noturnas com excesso de peso que possuem uma dieta predominantemente com gorduras anti-inflamatórias;
- A suplementação de melatonina diminui o consumo de gorduras de trabalhadoras noturnas com excesso de peso;
- As trabalhadoras noturnas com excesso de peso apresentam um perfil de gorduras dietéticas predominantemente pró-inflamatório.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes (glicose, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR), de acordo com o perfil lipídico da dieta (pró-inflamatório, anti-inflamatório e gordura total) em trabalhadoras noturnas com excesso peso.

### 4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o efeito da suplementação no perfil de consumo de gorduras (gorduras saturadas, *trans*, poli-insaturadas, monoinsaturadas, EPA+DHA e colesterol);
- Classificar a qualidade da dieta em relação aos lipídios como predominantemente pró-inflamatória (ácidos graxos saturados, *trans* e colesterol) ou anti-inflamatória (MUFA, PUFA e EPA+DHA).

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, do tipo crossover (Gordis, 2010), para avaliar o efeito da melatonina nos lipídios dietéticos e sua influência nos marcadores de diabetes em trabalhadoras noturnas. O presente projeto faz parte de uma pesquisa maior intitulada “Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso”<sup>2</sup>.

### 5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O estudo foi realizado em um hospital privado de grande porte no município de São Paulo/SP, em que as participantes do presente estudo foram as profissionais de enfermagem (enfermeiras e técnicas de enfermagem) que trabalhavam em turnos noturnos fixos, no sistema de 12x36 horas (12 horas de trabalho noturno e 36 horas de descanso). Como este trabalho faz parte de um estudo maior, a força amostral foi calculada *a posteriori*, tendo como referência o teste de diferença de médias repetidas (*within-between interaction*), um tamanho de efeito de 0,25, um erro alfa de 5%, dois grupos (consumo e intervenção) e três medidas (baseline, melatonina e placebo). Assim, a amostra estudada de 27 pessoas apresentou um poder amostral de 80% (G\*Power).

### 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas na pesquisa: mulheres; faixa etária de 20 a 50 anos; índice de massa corporal  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  e  $< 40 \text{ kg/m}^2$ ; trabalhar há pelo menos seis meses no turno noturno; declarar não possuir intenção de modificar os hábitos alimentares e de atividade física durante a participação na pesquisa. Foram excluídas da pesquisa: gestantes; lactantes; mulheres com filhos menores de um ano; estar no período do

---

<sup>2</sup> MARQUEZE, E. C. **Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso**. São Paulo, Relatório final (pós-doc), 2019. CNPq (nº 18/17071-1).

climatério ou menopausa; ter um segundo emprego noturno; fazer uso regular de medicamentos ou suplementos alimentares que influenciem o sono, o alerta e o sistema de temporização circadiana (barbitúricos, antidepressivos, benzodiazepínicos, melatonina, ritalina, modafinil, soporíferos); história pregressa de doenças neurológicas ou psiquiátricas, uso abusivo de drogas e álcool, distúrbio circadiano ou do sono, problemas metabólicos (exceto participantes com DM2 e dislipidemias tratadas), doenças cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica tratada), inflamações e/ou infecções crônicas diagnosticada por médico, distúrbios alimentares (bulimia, anorexia); ter tido anemia ou doado mais de 400 mL de sangue nos últimos três meses que precederam o estudo; ter realizado cirurgia de grande porte nos últimos seis meses antecedentes à participação na pesquisa.

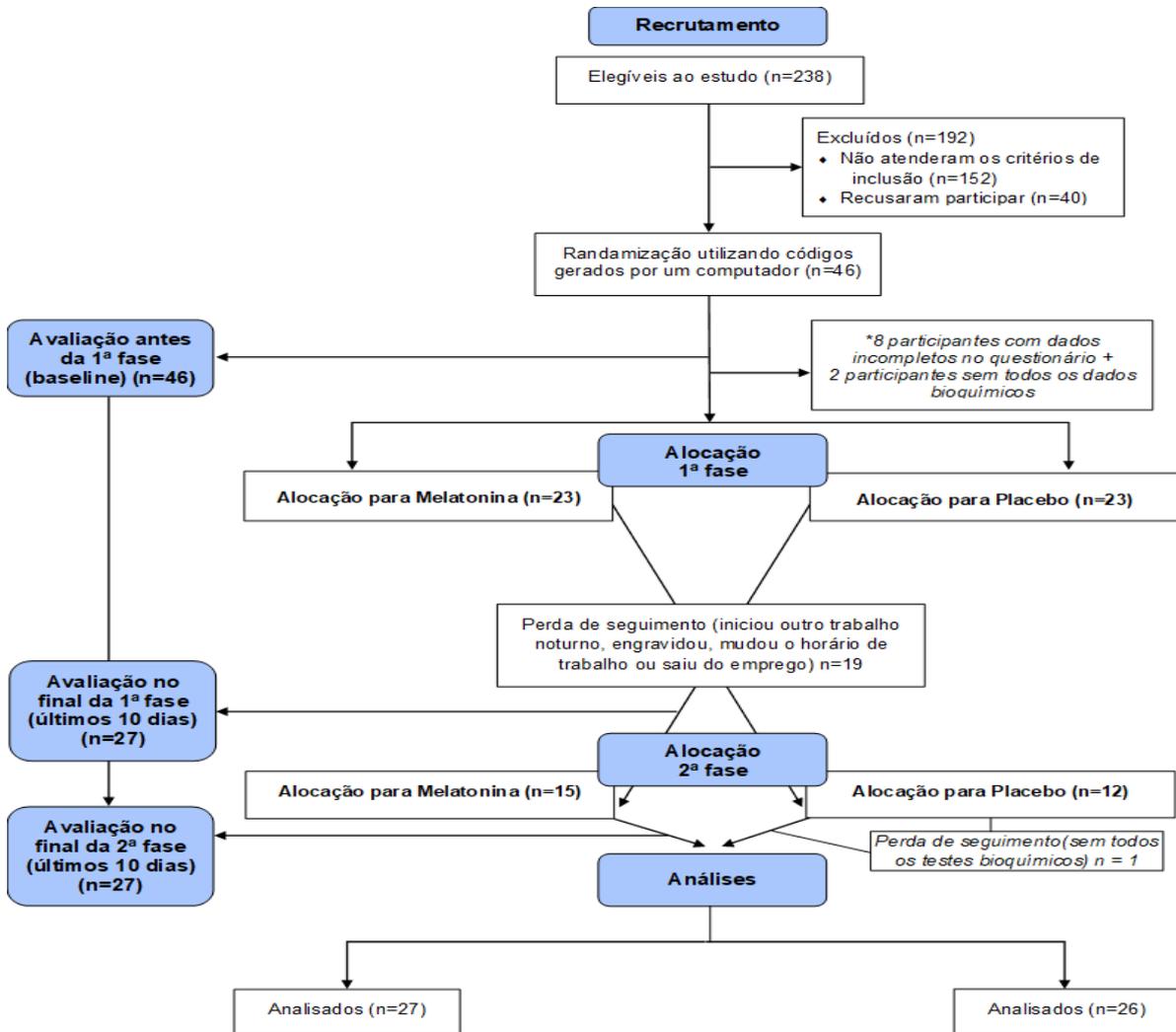
#### 5.4 COLETA DE DADOS

Inicialmente, foi procurado o setor de recursos humanos da instituição, o qual cedeu uma lista de todos os profissionais de enfermagem. A partir da lista, foram identificadas 238 profissionais do sexo feminino que exerciam suas funções em turnos noturnos fixos no sistema de 12x36 horas. Logo após, as profissionais de enfermagem foram contatadas e informadas da pesquisa, e convidadas a realizar a triagem, conforme os critérios de inclusão e exclusão. O período de pré-triagem ocorreu de fevereiro a abril de 2018, sendo que essa foi realizada individualmente, no seu próprio local de trabalho e durante o seu turno.

Aquelas profissionais que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram convidadas para participarem da pesquisa e agendadas datas específicas para coleta de dados do baseline. Devido ao período de férias das colaboradoras não foi possível iniciar o estudo com todas a mesmo tempo.

O ensaio clínico foi conduzido no período de abril de 2018 a agosto de 2019. Após a coleta de dados iniciais (baseline), realizou-se a randomização por grupo, sendo que no primeiro foram alocadas 23 mulheres (Grupo Melatonina – GM) e no segundo as demais 23 (Grupo Placebo – PL), tendo três meses de duração. Em seguida, foi realizada a segunda fase do estudo (três meses de duração), em que as voluntárias que foram intervenção na primeira fase, foram controle na segunda fase, e vice-versa (Figura 1). Na segunda fase, 19 voluntárias (41,3%) deixaram de

participar após iniciar o protocolo porque iniciaram um segundo emprego noturno, engravidaram, mudaram de turno ou deixaram o emprego.



**Figura 1** - Fluxograma da pesquisa.

Anteriormente ao início do protocolo de estudo, as participantes receberam o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE, Anexo 1) em duas vias. Após a leitura e esclarecimento de qualquer dúvida, as duas vias do TCLE foram assinadas, tanto pela participante como pela pesquisadora responsável, ficando uma via com cada. A aplicação dos questionários (Anexos 2 e 3) foi realizada somente após a assinatura do TCLE, dentro dos mesmos padrões. Os questionários foram do tipo autoaplicáveis, portanto, foram preenchidos pelas próprias participantes, porém uma pesquisadora estava sempre presente para esclarecimento de possíveis dúvidas. Todas essas avaliações ocorreram no local de trabalho e no horário de trabalho das

mesmas, entre 00:00 e 05:00h, de acordo com o horário disponibilizado pela instituição.

As avaliações ocorreram no baseline, nos últimos 10 dias da primeira fase e nos últimos 10 dias da segunda fase, incluindo a avaliação dos parâmetros bioquímicos. A avaliação do padrão dietético também foi realizada no baseline e posteriormente (um dia de trabalho e um dia de folga), todos os meses de realização do protocolo, totalizando sete meses e 14 dias de registro.

## 5.5 PROTOCOLO

Cada participante participou do protocolo por 25 semanas (12 semanas para intervenção e 12 semanas para placebo mais uma semana para baseline). O GM fez o uso da melatonina sintética somente nos dias de folgas e entre os plantões, ou seja, nos dias que realizaram o sono durante a noite. Nos dias de trabalho noturno, a melatonina não foi administrada pelas participantes. Todas foram orientadas a administrar um comprimido de melatonina de 3mg de ação rápida (Aché Pharmaceuticals®, Brasil), uma hora antes do horário desejado para iniciar o sono. As mesmas preencheram um diário informando o horário que administraram a melatonina, bem como os horários de dormir e acordar.

O PL foi orientado a fazer uso de um comprimido idêntico à melatonina, mas esse era placebo, recebendo as mesmas orientações de uso do grupo intervenção. O placebo era um comprimido que na aparência era igual à melatonina, mas sem qualquer efeito ao organismo (sem glúten e sem lactose). Por se tratar de um estudo duplo cego, nem as participantes, nem a pesquisadora responsável, souberam quando estavam fazendo parte do grupo intervenção ou do grupo controle. Ao longo dos três meses de cada fase, as participantes tomaram em média 45 dias de melatonina (DP 10,3 dias) e 44,3 dias de placebo (DP 8,2 dias). O tempo do estudo foi de 18 meses pois nem todas os participantes iniciaram o protocolo ao mesmo tempo.

## 5.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

### 5.6.1 Variáveis dependentes

#### 5.6.1.1 Marcadores de risco de diabetes

Para determinação das concentrações plasmáticas de glicemia, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR foi realizada uma coleta de sangue em jejum de 12 horas, sem terem feito a ingestão de medicamentos matinais e bebidas alcólicas no dia anterior a coleta e após um sono noturno de no mínimo seis horas. Ressalta-se que o material biológico coletado foi descartado após seu processamento (Biorepositório de caráter transitório e de curta duração).

As variáveis contemplarão os seguintes critérios: glicemia ( $\geq 100$  mg/dL), insulina ( $\geq 23$  ng/dL), hemoglobina glicada ( $\geq 5,7\%$ ) e HOMA-IR (ADA, 2020). A partir dos valores de glicemia e insulina, será calculado o índice HOMA-IR, por meio da fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \text{glicose em jejum em mmol/l} * \text{insulina em jejum em } \mu\text{U/mL} / 22,5$  (MATTHEWS et al., 1985); E a identificação de RI em adultos será adotado valor  $>2,71$ , conforme o estudo BRAMS (GELONEZE et al., 2009).

#### 5.6.2.2 Gorduras dietéticas

O perfil de gorduras dietéticas levou em consideração: gorduras saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas, *trans*, colesterol, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaenoico (DHA) e gordura total (gramas). Para isso, durante a participação no estudo, mensalmente, as participantes realizaram diários alimentares em um dia típico de trabalho e um dia típico de folga (total de sete meses, sendo a primeira avaliação anterior ao início do protocolo). Registros de um dia já foram utilizados em outros estudos (SLIMANI et al., 2002; MOTA et al., 2021). O horário de registro foi das 19:00 às 19:00h do dia seguinte, tanto nos dias de trabalho como de folga. Os diários alimentares são considerados um bom método para avaliação do padrão alimentar (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009) e foram conduzidos por uma nutricionista devidamente treinada, sob supervisão da coordenadora da pesquisa.

Para análise dos diários, foi utilizado o *software* Nutrition Data System for Research (NDSR - United States Department of Agriculture - USDA), versão 2007. Em função das diferenças culturais entre o consumo alimentar brasileiro e o norte-americano, utilizado como referência pelo NDSR, a composição de alimentos e de preparações tipicamente brasileiros foi acrescentada com base na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e de rótulos de alimentos industrializados específicos.

### **5.6.2 Variável independente**

#### **5.7.2.1 Perfil inflamatório das gorduras dietéticas**

Para a avaliação do perfil das gorduras da dieta nos marcadores DM, a caracterizou-se o perfil dos ácidos graxos da dieta pela característica inflamatória e gordura total (%E) durante a intervenção. Para a caracterização dos ácidos graxos pelas características inflamatórias foram somadas as médias de consumo em gramas dos lipídios da dieta do dia de trabalho e de folga, ou seja, no baseline e ao final da primeira e segunda fases (3 momentos), e agrupados conforme a classificação a seguir (CALDER, 2011; BASU; DEVARAJ; JIALAL, 2006):

1. Pró-inflamatórios = gorduras saturadas, gorduras trans e colesterol;
2. Anti-inflamatórios = gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico (DHA).

### **5.6.3 Variáveis descritivas**

Para categorização da amostra estudada foram descritos os dados sociodemográficos, de trabalho e de saúde das participantes, sendo eles:

- Idade (data de nascimento);
- Escolaridade (ensino médio completo, faculdade incompleta ou cursando, faculdade completa, pós-graduação incompleta ou cursando, pós-graduação completa);
- Função no hospital (enfermeira ou técnica de enfermagem);

- Tempo de trabalho no hospital pesquisado, na função atual e no trabalho noturno (em anos/meses);
- Renda líquida (até R\$ 900,00, entre R\$ 901,00 e 1.800,00, entre R\$ 1.801,00 e 2.700,00, entre R\$ 2.701,00 e 3.600,00, entre R\$ 3.601,00 e 4.500,00, entre R\$ 4.501,00 e 5.400,00, entre R\$ 5.401,00 e 7.200,00, entre R\$ 7.201,00 e 9.000,00, mais de R\$ 9.001,00 e não sabe/não quer responder);
- Tabagismo (não, nunca fumou; não, mas fumou no passado; sim – número de cigarros/dia);
- Tempo de atividade física semanal: Foi classificada como sendo fisicamente ativo quem realiza ao menos 150 minutos de atividades físicas moderadas ou intensas semanais no tempo de lazer (WHO, 2002; PATE et al., 1995);
- Perfil dietético, sendo considerados: 1. Ingestão calórica total (kcal/dia); 2. Carboidratos; 3. Gorduras; 4. Proteínas; 5. Fibras dietéticas: solúveis e insolúveis (g/dia). Para estimativa da adequação do padrão alimentar, foram utilizadas as *Dietary Reference Intakes* (DRI) e nos casos em que estas não estiverem disponíveis, utilizaram-se as *Recommended Dietary Allowances* (RDA); ambas foram estabelecidas pela Academia Nacional de Ciências (*National Academy of Sciences*) dos EUA (DRI, 2005). Para o perfil das gorduras, utilizou-se a recomendação da atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (FALUDI et al., 2017).
- Dados antropométricos: O peso corporal foi avaliado com balança digital com precisão de 0,1kg, sem sapatos e com roupas leves. A altura foi aferida usando um estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm, as medidas foram realizadas de acordo com Lohman et al. (1988). A partir das medidas do peso (kg) e estatura (m) foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) em kg/m<sup>2</sup>. Para a classificação do IMC para adultos foi adotado o critério preconizado pela OMS, sendo considerado sobrepeso valores acima de 24,99 kg/m<sup>2</sup> (1995).

#### 5.7.4 Variáveis de ajuste

As variáveis de ajuste utilizadas no estudo foram:

- Idade: em anos;

- Tempo total de trabalho noturno: em anos;
- IMC: em kg/m<sup>2</sup>, calculado a partir do peso corporal e da estatura aferidos pelo pesquisador.

## 5.7 ANÁLISE DOS DADOS

Para testar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis paramétricas foram descritas pela média e desvio padrão (DP) ou erro-padrão (EP), enquanto as não paramétricas foram descritas pela mediana e intervalo interquartilico - AIQ (P25%-P75%). Utilizou-se o teste de Wilcoxon para observar as diferenças no consumo de gorduras nos dias de folga e trabalho.

Para avaliar os efeitos da suplementação de melatonina no perfil lipídico da dieta e nos marcadores de DM de acordo com o perfil inflamatório dos lipídios da dieta, utilizou-se um modelo linear generalizado (GLM) para o teste de comparação de três médias (amostras relacionadas) com dois fatores (intervenção e perfil lipídico da dieta), seguido do teste LSD como post-hoc. Em todos os testes foi considerado significativo o valor de p menor que 0,05. Para as análises estatísticas, foram utilizados os *softwares* Statistica 12.0 e STATA 14.0 (Stata corp, Texas, USA).

## 5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto guarda-chuva do qual este estudo faz parte foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) (protocolo nº 2.450.682, 20 de dezembro de 2017) (Anexo 4) e pelo Comitê de Ética do Hospital pesquisado (protocolo nº 2.489.636, 07 de fevereiro de 2018) (Anexos 5 e 6). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-6pncm9) e na Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial da Saúde (UTN nº U1111-1238-7395). Às participantes, foram garantidos sigilo e anonimato, e a avaliação só foi realizada após compreensão dos objetivos do estudo e a assinatura do TCLE, que foi redigido tendo em vista a Resolução 466/2012.

As participantes foram informadas que a participação era voluntária, e que não haveria qualquer tipo de remuneração ou cobrança para participação. Além disso foi

informado que em qualquer momento elas poderiam optar pela desistência em participar.

A saber, posteriormente após término da pesquisa, as profissionais de enfermagem receberam devolutivas individuais, mostrando de forma detalhada todos os dados avaliados. Os dados bioquímicos e do perfil dietético foram comparados com as recomendações e foram elaboradas orientações individuais. À instituição e às voluntárias, foi elaborado um relatório técnico com os achados da pesquisa, e também foi realizada uma apresentação à direção da instituição, em que foram feitas sugestões com base nos resultados encontrados.

## 6 RESULTADOS - ARTIGO

### Efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes de acordo com o perfil lipídico da dieta em trabalhadoras noturnas

Carlos Alberto Rodrigues de Sousa 1, Luciana Fidalgo Nogueira 1, José Cipolla-Neto 2, Claudia Roberta de Castro Moreno<sup>3,4</sup>, Elaine Cristina Marqueze 1,3\*

<sup>1</sup> Departamento de Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Fisiologia e biofísica, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Saúde, Ciclos de Vida e sociedade, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Department of Psychology, Stress Research Institute, Stockholm University. 16 Frescati Hagväg, Stockholm, Sweden.

### RESUMO

**Introdução:** As interações entre os relógios circadianos e os principais mediadores da inflamação crônica de baixo grau, associados ao consumo de gorduras, podem ser importantes na manutenção da homeostase metabólica, assim como um risco para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade, especialmente, diabetes tipo 2 (DM2). **Objetivos:** Avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de diabetes, de acordo com o perfil lipídico da dieta (pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso peso. Adicionalmente, avaliar o efeito da suplementação no perfil de consumo de gorduras. **Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, do tipo crossover com 27 profissionais de enfermagem por 25 semanas, que trabalhavam em turnos noturnos fixos, no sistema de 12x36 horas. O grupo melatonina (12 semanas) fez o uso da melatonina sintética (3 mg) somente nos dias de folgas e entre os plantões, e o grupo placebo (12 semanas) foi orientado a fazer uso de placebo. As participantes realizaram diários alimentares todos os meses (7 meses), e utilizou-se o *software* Nutrition Data System for Research (2007) para a avaliação do perfil dietético. O perfil de gorduras dietéticas levou em consideração: gorduras saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas, *trans*, colesterol, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico (DHA) e gordura total. Para a caracterização dos ácidos graxos pelas características inflamatórias foram somados as médias de consumo em gramas dos lipídios da dieta do dia de trabalho e de folga no baseline e ao final da primeira e segunda fases (3 momentos), e agrupados conforme em pró-inflamatórios (gorduras saturadas, gorduras *trans* e colesterol) e anti-inflamatórios (gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas e EPA+DHA). No baseline e ao final de cada fase era coletado para determinação das concentrações plasmáticas de glicemia, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR. Para avaliar o efeito da suplementação da melatonina no perfil do consumo de gorduras e nos marcadores de risco diabetes de acordo com o perfil lipídico da dieta realizou-se um modelo linear generalizado, tendo como variáveis de ajuste a idade, o tempo total de trabalho noturno e o índice de massa corporal (IMC). Para as análises estatísticas utilizaram-se os *softwares* Statistica 12.0 e STATA 14.0. **Resultados:** A idade média das participantes era de 37,1 anos (DP 5,9 anos) e IMC de 29,9 kg/m<sup>2</sup> (DP 3,3 kg/m<sup>2</sup>). O tempo médio de trabalho no hospital era de 7,9 anos (DP 3,8 anos) e no trabalho noturno na instituição a mediana era de 5,3 anos (AIQ 2-4 anos). No baseline as médias da glicemia, insulina e HbA1c estavam dentro das faixas de referências preconizadas e a mediana do HOMA-IR foi de 3,1 (AIQ 2,0-4,8), valor superior ao recomendado. Sobre as gorduras da dieta, 81,5% das participantes apresentaram consumo dentro das recomendações (20-35%E), sendo a mediana

do consumo correspondendo a 60,6 g/dia de gorduras (AIQ 28,6-72,7 g/dia). A suplementação de melatonina não modificou o perfil consumo de gorduras e não influenciou os marcadores de risco diabetes, segundo o consumo de consumo de gorduras pró-inflamatórias e anti-inflamatórias ou gorduras totais. **Conclusão:** A suplementação de melatonina por 12 semanas não teve efeito sobre os marcadores de risco DM, de acordo com o perfil de gorduras dietéticas (potencial pró-inflamatório ou anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso. A melatonina não modificou o perfil de consumo de gorduras ao longo da intervenção, seja para gorduras totais, dicotomizadas em anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias ou isoladas. **Palavras-chaves:** gordura; desalinhamento circadiano; trabalho noturno; diabetes.

## ABSTRACT

**Background:** Interactions between circadian clocks and key mediators of chronic low-grade inflammation associated with fat consumption may be important in maintaining metabolic homeostasis, as well as a risk for the development of obesity-associated comorbidities, especially type 2 diabetes (DM2). **Aims:** To evaluate the effects of melatonin supplementation on diabetes risk markers, according to the lipidic profile of the diet (pro-inflammatory *versus* anti-inflammatory) in overweight female night workers. Additionally, to evaluate the effect of supplementation on the profile of fat consumption. **Methods:** This is a randomized, controlled, double-blind, crossover clinical trial with 27 nursing professionals for 25 weeks, who worked fixed night shifts, in the 12x36-hour system. The melatonin group (12 weeks) used synthetic melatonin (3 mg) only on days off and between shifts, and the placebo group (12 weeks) was instructed to use placebo. The participants kept food diaries every month (7 months), and the Nutrition Data System for Research (2007) software was used to assess the dietary profile. The dietary fat profile considered: saturated, monounsaturated, polyunsaturated, *trans*, cholesterol, eicosapentaenoic acid (EPA) + docosahexaenoic acid (DHA) and total fat. For the characterization of fatty acids by the inflammatory characteristics, the average consumption in grams of lipids from the workday and day off were added and grouped in pro-inflammatory (saturated fats, *trans* fats and cholesterol) and anti-inflammatory (monounsaturated, polyunsaturated and EPA+DHA fats). At the baseline and the end of each phase, blood glucose, insulin, glycated hemoglobin (HbA1c) plasma concentrations and HOMA-IR were collected. In order to evaluate the effect of melatonin supplementation on the profile of fat consumption and on the markers of diabetes risk according to the lipidic profile of the diet, a generalized linear model was carried out, having as adjustment variables age, lifetime exposure to night work and the body mass index (BMI). For statistical analyses, Statistica 12.0 and STATA 14.0 software were used. **Results:** The mean age of the participants was 37.1 years (SD 5.9 years) and BMI was 29.9 kg/m<sup>2</sup> (SD 3.3 kg/m<sup>2</sup>). The mean time of work in the hospital was 7.9 years (SD 3.8 years) and the median for night work at the institution was 5.3 years (AIQ 2-4 years). At the baseline, mean blood glucose, insulin and HbA1c were within the reference ranges and the median HOMA-IR was 3.1 (AIQ 2.0-4.8), a value higher than recommended. Regarding dietary fats, 81.5% of the participants had consumption within the recommendations (20-35%E), with the median consumption corresponding to 60.6 g/day of fat (AIQ 28.6-72.9 g/day). Melatonin supplementation did not change the fat consumption profile, and did not influence diabetes risk markers, according to the consumption of pro-inflammatory and anti-inflammatory fats or total fats. **Conclusion:** 12 weeks of melatonin supplementation had no effect on DM risk markers according to dietary fat profile (pro-inflammatory or anti-inflammatory potential) in overweight female night workers. Melatonin did not change the profile of fat consumption throughout the intervention, whether for total fat, dichotomized into anti-inflammatory or proinflammatory or isolated.

**Keywords:** fat; circadian misalignment; night work; diabetes.

## 6.1 INTRODUÇÃO

A alteração da rotina de trabalho para turnos e/ou turnos noturnos acarreta mudanças em nossos ritmos biológicos, e isso geralmente está associado a alterações nos padrões de sono, má qualidade de vida e recuperação reduzida (ULHÔA et al, 2015). O desalinhamento circadiano nos momentos de alimentação, assim como a atividade durante a noite entre os trabalhadores noturnos foi associada ao aumento do risco de desenvolvimento do diabetes mellitus (DM), hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares (RÜGER; SCHEER, 2009; ULHÔA et al., 2015; GAN et al., 2015; SILVA-COSTA et al., 2015).

A composição da dieta, especificamente da dieta hiperlipídica e com alto teor de gordura saturada (SFA), modula a ritmicidade dos relógios circadianos periféricos em mamíferos (KIM; NEUEN-DORFF; EARNEST, 2019). Há evidências do aumento da preferência por alimentos com alto teor de gordura no café da manhã (CAIN et al., 2015), isso porque o horário desta refeição é um potencial *zeitgeber*, fazendo a interação entre o relógio central e as vias sensoriais de nutrientes (por exemplo, AMPK). Nesse contexto, alimentos altamente palatáveis, como as gorduras, podem sinalizar de forma direta aos centros orexígenos e regiões associadas à estimulação hedônica, estimulando comportamento de busca de alimentos (WEBB; LEHMAN; COOLEN et al., 2015; BLANCAS-VELAZQUEZ et al., 2015; PICKEL; SUNG, 2020; PANDA, 2016).

Alguns estudos encontraram uma maior ingestão de gordura entre trabalhadores noturnos. Heath et al. (2016) verificaram que trabalhadores noturnos consumiam gorduras acima do recomendado (recomendação utilizada - 20% e 35% do valor energético total), em que 15,5% eram de gordura saturada. Em outro estudo com indivíduos que apresentavam alto risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e/ou diabéticos de uma companhia aérea, os autores constataram que mulheres acima de 47,6 anos de idade que trabalhavam em turnos diurnos e noturnos e a bordo (vôo), tiveram maior ingestão de energia advinda da gordura (33,9%), sendo que 12,8% eram de gordura saturada, quando comparadas com mulheres na mesma faixa etária e que trabalhavam em turno exclusivamente diurno (HEMIÖ et al., 2015).

O dismetabolismo evidenciado em trabalhadores noturnos pode provocar alterações no padrão alimentar ou vice-versa, como o aumento de energia diária (DE ASSIS et al., 2003) e o aumento da fome e da duração de ingestão de alimentos (BRONDEL et al., 2010). Nesse sentido, o excesso de adiposidade, já consolidado como condição inflamatória de baixo grau, também pode reduzir a responsividade à insulina em tecidos sensíveis à ação da mesma e

promover o risco de DM2 por meio de ações nas células da circulação (SHOELSON et al., 2006). Além disso, o sono insuficiente e de má qualidade, frequentemente associado ao trabalho noturno, também está associado a um maior risco de obesidade e DM, aumentando ainda mais o risco destes trabalhadores (SPIEGEL et al., 2004; ANTUNES et al., 2010; ULHÔA et al., 2015).

Outro fator de risco aos trabalhadores noturnos é a diminuição da amplitude dos níveis de melatonina devido à exposição à luz artificial durante a jornada de trabalho, o que também está associado ao risco de desenvolvimento de DM2 (MORENO et al., 2019; HUNTER; FIGUEIREDO, 2017; VETTER et al., 2018). Uma metanálise com 16 estudos avaliou a associação entre o trabalho noturno e níveis de melatonina em 1.845 trabalhadores noturnos e 3.414 trabalhadores diurnos. Os autores demonstraram que o trabalho noturno estava associado a uma diminuição da quantidade de resíduo de melatonina, avaliado por meio do 6-sulfatoxi-melatonina urinário da primeira micção da manhã. Nenhuma associação significativa foi observada entre o trabalho noturno e a alteração da melatonina no sangue ou salivar (WEI et al., 2020).

O papel da melatonina está relacionado principalmente aos ritmos biológicos e na coordenação das adaptações comportamentais e fisiológicas ao ciclo claro-escuro, ou seja, atua como importante regulador da alostase. Cipolla-Neto et al. (2014) sugerem que a suplementação ou reposição poderia melhorar alterações metabólicas associadas a reduções nos níveis de melatonina sérica, como o que ocorre entre os trabalhadores noturnos. No tocante ao metabolismo da glicose, uma metanálise com 12 ensaios clínicos mostrou que a suplementação de melatonina reduziu a glicemia em jejum, contudo, não influenciou os níveis de hemoglobina glicada, de insulina e a resistência insulínica (RI) (DOOSTI-IRANI et al., 2018).

A suplementação de melatonina, por sua relação com mecanismos da homeostase glicêmica, inflamação e metabolismo energético (KOOPMAN et al., 2017; JAVEED; MATVEYENKO, 2018; HONG et al., 2020), pode ser uma alternativa terapêutica e/ou de prevenção de alterações metabólicas associadas ao trabalho noturno. Pesquisa recente com a mesma amostra do presente estudo mostrou que a administração de melatonina para trabalhadoras noturnas com excesso de peso diminuiu o desalinhamento circadiano, principalmente entre as mais desalinhadas (cronotipo mais matutino) e reduziu o peso corporal e índice de massa corporal (IMC), isso sem alteração na ingestão calórica ou nos níveis de atividade física das participantes (MARQUEZE et al., 2021). Em modelos animais suplementados com melatonina, submetidos ao desalinhamento circadiano associado à dieta rica em gorduras, houve melhora significativa na glicemia de jejum, tolerância oral à glicose e

perfil inflamatório (SUN et al., 2016; LIU et al, 2020). Contudo, ainda não há estudos sobre efeito da administração de melatonina nos marcadores de DM considerando o perfil lipídico da dieta em humanos, especificamente em trabalhadores noturnos.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de risco de DM (glicose, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR), de acordo com o perfil lipídico da dieta (pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso peso. Portanto, a nossa hipótese é que suplementação de melatonina melhore os marcadores de risco de diabetes em trabalhadoras noturnas com excesso de peso que possuem uma dieta predominantemente com gorduras anti-inflamatórias, bem como diminua o consumo de gorduras.

## 6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.2.1 Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, do tipo *crossover* (Gordis, 2010), para avaliar o efeito da melatonina no consumo lipídios dietéticos e sua influência nos marcadores de diabetes em trabalhadoras noturnas. O presente projeto faz parte de uma pesquisa maior intitulada “Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso”<sup>3</sup>.

### 6.2.2 População e amostra

As participantes do presente estudo foram as profissionais de enfermagem (enfermeiras e técnicas de enfermagem) que trabalhavam em turnos noturnos fixos, no sistema de 12x36 horas (12 horas de trabalho noturno e 36 horas de descanso) de um hospital privado de grande porte no município de São Paulo/SP. A força amostral foi calculada *a posteriori*, tendo como referência o teste de diferença de médias repetidas (*within-between interaction*), um tamanho de efeito de 0,25, um erro alfa de 5%, dois grupos (consumo e intervenção) e três medidas (baseline, melatonina e placebo). Assim, a amostra estudada de 27 pessoas apresentou um poder amostral de 80% (G\*Power).

---

<sup>3</sup> MARQUEZE, E. C. **Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso**. São Paulo, Relatório final (pós-doc), 2019. CNPq (nº 18/17071-1).

### 6.2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas na pesquisa: mulheres; faixa etária de 20 a 50 anos; índice de massa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>; trabalhar há pelo menos seis meses no turno noturno; se comprometer a não modificar os hábitos alimentares e de atividade física durante a participação no projeto sem aviso prévio dos pesquisadores. Foram excluídas da pesquisa: gestantes; lactantes; mulheres com filhos menores de um ano; estar no período do climatério ou menopausa; ter um segundo emprego noturno; fazer uso regular de medicamentos ou suplementos alimentares que influenciem o sono, o alerta e o sistema de temporização circadiana (barbitúricos, antidepressivos, benzodiazepínicos, melatonina, ritalina, modafinil, soporíferos); história pregressa de doenças neurológicas ou psiquiátricas, uso abusivo de drogas e álcool; distúrbio circadiano ou do sono; problemas metabólicos (exceto participantes com DM2 e dislipidemias tratadas); doenças cardiovasculares (exceto hipertensão arterial sistêmica tratada); possuir inflamações e/ou infecções crônicas diagnosticada por médico; ter distúrbios alimentares (bulimia, anorexia); ter tido anemia ou doado mais de 400 mL de sangue nos últimos três meses que precederam o estudo; ter realizado cirurgia de grande porte nos últimos seis meses antecedentes à participação na pesquisa.

### 6.2.4 Coleta de dados e processamento de dados

Inicialmente, foi procurado o setor de recursos humanos da instituição, o qual cedeu uma lista de todos os profissionais de enfermagem. A partir da lista, foram identificadas 238 profissionais do sexo feminino que exerciam suas funções em turnos noturnos fixos no sistema de 12x36 horas. Logo após, as profissionais de enfermagem foram contatadas e informadas da pesquisa, e convidadas a realizar a triagem, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

O período de pré-triagem ocorreu de fevereiro a abril de 2018, sendo que essa foi realizada individualmente, no seu próprio local de trabalho e durante o seu turno. Aquelas profissionais que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão (46) foram convidadas para participarem da pesquisa e agendadas datas específicas para coleta de dados do baseline.

O ensaio clínico foi conduzido no período de abril de 2018 a agosto de 2019. Após a coleta de dados iniciais (baseline), realizou-se a randomização por grupo, sendo que no primeiro foram alocadas 23 mulheres (Grupo Melatonina – GM) e no segundo as demais 23 (Grupo Placebo – PL), tendo três meses de duração. Em seguida, foi realizada a segunda fase do estudo

(três meses de duração), em que as voluntárias que foram intervenção na primeira fase, foram controle na segunda fase, e vice-versa. Na segunda fase, 19 voluntárias (41,3%) deixaram de participar após iniciar o protocolo porque iniciaram um segundo emprego noturno, engravidaram, mudaram de turno ou deixaram o emprego. As informações detalhadas do estudo estão disponíveis em Marqueze et al. (2021).

As características sociodemográficas, aspectos relacionados ao trabalho e saúde foram coletados por meio de questionários autoaplicáveis, portanto, foram preenchidos pelas próprias participantes, porém uma pesquisadora estava sempre presente para esclarecimento de possíveis dúvidas. Todas essas avaliações ocorreram no local de trabalho e no horário de trabalho delas, entre 00:00h e 05:00h, de acordo com o horário disponibilizado pela instituição. As avaliações ocorreram no baseline, nos últimos 10 dias da primeira fase e nos últimos 10 dias da segunda fase, incluindo a avaliação dos parâmetros bioquímicos.

### **6.2.5 Protocolo**

Cada participante participou do protocolo por 25 semanas (12 semanas para intervenção e 12 semanas para placebo mais uma semana para baseline). O GM fez o uso da melatonina sintética somente nos dias de folgas e entre os plantões, ou seja, nos dias que realizaram o sono durante a noite. Nos dias de trabalho noturno, a melatonina não foi administrada pelas participantes. Todas foram orientadas a administrar um comprimido de melatonina de 3mg de ação rápida (Aché Pharmaceuticals<sup>®</sup>, Brasil), uma hora antes do horário desejado para iniciar o sono. As mesmas preencheram um diário informando o horário que administraram a melatonina, bem como os horários de dormir e acordar.

O PL foi orientado a fazer uso de um comprimido idêntico a melatonina, mas esse era placebo, recebendo as mesmas orientações de uso do grupo intervenção. O placebo era um comprimido que na aparência era igual à melatonina, mas sem qualquer efeito ao organismo (sem glúten e sem lactose). Por se tratar de um estudo duplo-cego, nem as participantes, nem a pesquisadora responsável, souberam quando estavam fazendo parte do grupo intervenção ou do grupo controle. Ao longo dos três meses de cada fase, as participantes tomaram em média 45 dias de melatonina (DP 10,3 dias) e 44,3 dias de placebo (DP 8,2 dias). O tempo do estudo foi de 18 meses pois nem todas os participantes iniciaram o protocolo ao mesmo tempo.

### 6.2.6 Avaliação dietética

Durante a participação no estudo, mensalmente, as participantes realizaram diários alimentares em um dia típico de trabalho e um dia típico de folga (total de sete meses, sendo a primeira avaliação anterior ao início do protocolo). O horário de registro foi das 19:00 às 19:00 h do dia seguinte, tanto nos dias de trabalho como de folga. Os diários alimentares são considerados um bom método para avaliação do padrão alimentar (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009) e registros de um dia já foram utilizados em outros estudos (SLIMANI et al., 2002; MOTA et al., 2021). As avaliações foram conduzidas por uma nutricionista devidamente treinada, sob supervisão da coordenadora da pesquisa. A avaliação do padrão dietético (um dia de trabalho e um dia de folga) também foi realizada no baseline e posteriormente, todos os meses de realização do protocolo (três momentos), totalizando sete meses e 14 dias de registro.

Para análise dos diários, foi utilizado o *software* Nutrition Data System for Research (NDSR - *United States Department of Agriculture* - USDA), versão 2007. Em função das diferenças culturais entre o consumo alimentar brasileiro e o norte-americano, utilizado como referência pelo NDSR, a composição de alimentos e de preparações tipicamente brasileiros foi acrescentada com base na Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e de rótulos de alimentos industrializados específicos.

O perfil de gorduras dietéticas levou em consideração: gorduras saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas, *trans*, colesterol, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico (DHA) e gordura total (gramas). A avaliação do perfil dos lipídios da dieta nos marcadores DM levou em consideração: gorduras totais ( $\geq 35\%$  E) (DRI, 2006), e para a caracterização do perfil dos ácidos graxos da dieta pela característica inflamatória, foram somados as médias de consumo em gramas dos lipídios da dieta do dia de trabalho e de folga, ou seja, no *baseline* e ao final da primeira e segunda fases (3 momentos), e agrupados conforme a classificação a seguir (CALDER, 2011; BASU; DEVARAJ; JIALAL, 2006):

1. Proinflamatórios = gorduras saturadas, gorduras *trans* e colesterol;
2. Anti-inflamatórios = gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico (DHA).

Para estimativa da adequação do padrão alimentar, foram utilizadas as *Dietary Reference Intakes* (DRI) e nos casos em que estas não estavam disponíveis, foram utilizadas as

*Recommended Dietary Allowances* (RDA); ambas foram estabelecidas pela Academia Nacional de Ciências (*National Academy of Sciences*) dos EUA (DRI, 2005). Para traçar o perfil dietético, foram considerados: 1. Ingestão calórica total (kcal/dia); 2. Carboidratos (45-65%E); 3. Gorduras (20-35%E); 4. Proteínas (10-35%E); 5. Fibras dietéticas (14g/1000kcal) (DRI, 2005). Para o perfil das gorduras, utilizou-se a recomendação da atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (FALUDI et al., 2017).

### 6.2.7 Marcadores de risco para diabetes

Para determinação das concentrações plasmáticas de glicemia, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) foi realizada uma coleta de sangue em jejum de 12 horas, sem terem feito a ingestão de medicamentos matinais e bebidas alcóolicas no dia anterior à coleta e após um sono noturno de no mínimo seis horas. Para os valores de perfil glicêmico foram avaliadas segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes – *American diabetes association* (ADA, 2020). As variáveis contemplarão os seguintes critérios: glicemia ( $\geq 100$  mg/dL), insulina ( $\geq 23$  ng/dL), hemoglobina glicada ( $\geq 5,7\%$ ) e HOMA-IR. A partir dos valores de glicemia e insulina, será calculado o índice HOMA-IR, por meio da fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \text{glicose em jejum em mmol/l} * \text{insulina em jejum em } \mu\text{U/mL} / 22,5$  (MATTHEWS et al., 1985); E a identificação de RI em adultos foram adotados valores  $>2,71$ , conforme o estudo BRAMS (GELONEZE et al., 2009).

### 6.2.8 Variáveis do estudo

As variáveis dependentes do estudo foram os marcadores de risco de diabetes (glicemia, insulina, hemoglobina glicada e o índice HOMA-IR) e o perfil das gorduras dietéticas (saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas, *trans*, colesterol, EPA+DHA) ingeridas pelas participantes ao longo da intervenção. A variável independente foi o perfil inflamatório das gorduras dietéticas (pró-inflamatório ou anti-inflamatório), e para as variáveis de ajuste, utilizou-se a idade, o IMC e o tempo total de trabalho noturno. Como variáveis descritivas utilizou-se idade, escolaridade, função no hospital, carga horária semanal (horas/semana), renda líquida, tabagismo, tempo de atividade física semanal - classificada como sendo fisicamente ativo quem realiza ao menos 150 minutos de atividades físicas moderadas ou intensas semanais no tempo de lazer (WHO, 2002; PATE et al., 1995), perfil dietético (descrito em avaliação

dietética) e dados antropométricos: peso e estatura, de acordo com Lohman et al., (1988). A partir das medidas do peso (kg) e estatura (m) foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) em  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Para a classificação do IMC para adultos foi adotado o critério preconizado pela OMS, sendo considerado sobrepeso valores acima de  $24,99 \text{ kg}/\text{m}^2$  (WHO, 1995).

### 6.2.9 Análise estatística

Para testar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis paramétricas foram descritas pela média e desvio-padrão (DP) ou erro-padrão (EP), enquanto as não paramétricas foram descritas pela mediana e intervalo interquartilício - AIQ (P25%-P75%). Utilizou-se o teste de Wilcoxon para observar as diferenças no consumo de gorduras nos dias de folga e trabalho.

Para avaliar os efeitos da suplementação de melatonina no perfil lipídico da dieta e nos marcadores de DM de acordo com o perfil inflamatório dos lipídios da dieta, utilizou-se um modelo linear generalizado (GLM) para o teste de comparação de três médias (amostras relacionadas) com dois fatores (intervenção e perfil lipídico da dieta), seguido de teste post hoc (LSD). Em todos os testes foi considerado significativo o valor de  $p$  menor que 0,05. Para as análises estatísticas foram utilizados os *softwares* Statistica 12.0 e STATA 14.0 (Stata corp, Texas, USA).

### 6.2.10 Aspectos éticos

O projeto guarda-chuva do qual este estudo faz parte foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) (protocolo nº 2.450.682, 20 de dezembro de 2017) e pelo Comitê de Ética do Hospital pesquisado (protocolo nº 2.489.636, 07 de fevereiro de 2018). O estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-6pncm9) e na Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial da Saúde (UTN nº U1111-1238-7395). Às participantes foram garantidos sigilo e anonimato, e a avaliação só foi realizada após compreensão dos objetivos do estudo e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi redigido tendo em vista a Resolução 466/2012.

### 6.3 RESULTADOS

Ao final da coleta de dados completaram a intervenção 27 voluntárias. A idade média das participantes era de 37,1 anos (DP 5,9 anos) e com IMC médio de 29,9 kg/m<sup>2</sup> (DP 3,3 kg/m<sup>2</sup>). O tempo médio de trabalho no hospital era de 7,9 anos (DP 3,8 anos) e no trabalho noturno na instituição a mediana era de 5,3 anos (AIQ 2-4 anos). Em relação à escolaridade, como apresentado na tabela 2, a maior parte das participantes apresentaram pós-graduação completa e mais da metade possuíam uma renda acima de cinco mil reais por mês. Quando questionadas sobre o estado conjugal, a maior parte delas relatou estar com companheiro(a).

Dentre os motivos do trabalho à noite e a atividade física, a maior parte das voluntárias relatou optar por esse horário para conciliar com o trabalho em casa e o sedentarismo foi predominante entre as participantes do estudo.

**Tabela 2** - Dados sociodemográficos das participantes (n=27). São Paulo, 2022.

<b>VARIÁVEL</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Escolaridade</b>		
Ensino médio	6	22,2
Faculdade incompleta ou estudando	5	18,5
Pós-graduação incompleta ou cursando	5	18,5
Pós-graduação completa	11	40,8
<b>Renda Familiar</b>		
Entre R\$1.001,00 e 3.000,00	1	3,7
Entre R\$3.001,00 e 5.000,00	7	25,9
Entre R\$5.001,00 e 10.000,00	15	55,6
Mais de R\$10.000,00	4	14,8
<b>Estado conjugal</b>		
Sem companheiro(a)	8	37,0
Com companheiro(a)	17	63,0
<b>Unidade de trabalho</b>		
Imposição do serviço	1	3,7
Para conciliar com outro emprego	1	3,7
Para conciliar com o cuidado de casa	11	40,7
Porque gosta	5	18,5
Para aumentar os rendimentos	8	29,6
Não sabe/Não lembra	1	3,7
<b>Atividade Física</b>		
Ativo	9	34,6
Sedentário	<b>17</b>	<b>65,4</b>

As participantes tinham um consumo energético médio superior a 1.500 kcal/dia, sendo

que a distribuição dos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) encontrava-se dentro dos valores das recomendações preconizadas. Em relação às fibras dietéticas, as voluntárias no baseline apresentaram um baixo consumo. Por outro lado, a média do colesterol dietético ingerido encontrava-se dentro das recomendações (Tabela 3).

As médias da glicemia, insulina e HbA1c estavam dentro das faixas de referências preconizadas, no entanto, a média do índice HOMA-IR estava elevada, o que caracteriza a presença de RI (Tabela 3). A saber, nenhuma participante apresentou valores compatíveis com DM no baseline, contudo, nove participantes apresentaram glicemia compatível com pré-diabetes ( $\geq 100$  mg/dL).

Quanto ao perfil do consumo de gorduras, houve uma semelhança nos dias de trabalho e folga ao longo do estudo, tendo diferenças estatísticas apenas ácidos graxos *trans*, contudo, significativamente superior na folga. A dicotomização do perfil do consumo lipídico, levando em consideração as características inflamatórias, mostrou um consumo médio de gorduras pró-inflamatórias superior a 20g/dia, ao passo que o consumo de gorduras anti-inflamatórias foi superior a 30g/dia (Tabela 4).

**Tabela 3** - Perfil dietético (média folga e trabalho) e marcadores de diabetes no baseline das participantes (n=27). São Paulo, 2022.

Variáveis	Média±DP ou Mediana [AIQ]	Valores de referência
Energia (kcal)	1.575,2 [1.177,2– 2.057,6]	
<b>Macronutrientes</b>		
Carboidratos (%E)	52,2 ±8,1	45-65%
Proteínas (%E)	17,8 ±4,1	10-25%
Gorduras totais (%E)	29,4 ±6,7	20-35%
Fibras (g)	15,1 [12,5-12,5]	14g/1.000 kcal
Colesterol (g)	194,49 [108,7-311,5]	<300 mg/dia
<b>Composição dos ácidos graxos</b>		
Saturados (%E)	10,3 ±3,6	<10%
<i>Trans</i> (g)	1,4 [0,8-2,7]	Excluir da dieta
Monoinsaturados (%E)	9,7±2,9	15%
Poli-insaturados (%E)	6,7±2,1	5-10%
DHA + EPA (g)	0,035 [0,022-0,085]	>0,5g
<b>Marcadores de diabetes</b>		
Glicose (mg/dl)	95,0 ±9,0	$\geq 100$ mg/dL
Insulina ( $\mu$ U/ml)	14 [8-20]	$\geq 23$ ng/dL
HbA1c (%)	5,3 ±0,4	$\geq 5,7\%$
Homa-IR	3,1 [2,0-4,8]	>2,71

%E = porcentagem da energia; g = grama; mg = miligrama; µg = micrograma.; [ ], Intervalo Interquartilico (AIQ); ±, Desvio Padrão (DP); HbA1c, Hemoglobina glicada; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Em relação ao consumo total de gorduras durante o estudo, 81,5% das participantes apresentaram consumo dentro das recomendações (20-35%E), sendo a mediana do consumo correspondendo a 56,4 g/dia de gorduras (AIQ 45,0-66,9 g/dia). É interessante salientar que apenas quatro delas apresentaram consumo elevado das gorduras totais ( $\geq 35\%$ E) durante o período do estudo, contudo, observou-se elevado consumo de ácidos graxos saturados e *trans*, e baixo consumo de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados de cadeia longa (DHA+EPA) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Perfil das gorduras em dias de folga e trabalho das participantes durante o estudo (n=27). São Paulo, 2022.

Variáveis	Trabalho	Folga	p*
	Média±DP ou mediana [AIQ]	Média±DP ou mediana [AIQ]	
Saturada (g)	19,9 [12,4-23,8]	20,9 [14,6-24,9]	0,27
<i>Trans</i> (g)	2,1 [1,1-2,3]	2,4 [1,1-2,5]	<b>0,02</b>
Colesterol (g)	0,12 [0,07-0,15]	0,14 [0,07-0,2]	0,92
<b>Pró-inflamatória (total)</b>	21,3 [13,6- 26,0]	23,5 [16,5-27,2]	0,14
Poli-insaturada (g)	12,5 [7,8-15,8]	12,2±4,3	0,89
Monoinsaturada (g)	19,3 [12,1-22,8]	19,6±6,4	0,72
DHA+EPA (g)	0,21 [0,03-0,3]	0,17 [0,02-0,20]	0,25
<b>Anti-inflamatória (total)</b>	31,9 [20,9-42,1]	31,9±9,9	0,85

\* Teste de Wilcoxon. ±, Desvio padrão (DP); g = gramas; [ ], Intervalo Interquartilico (AIQ).

O perfil das gorduras consumidas nos três momentos está apresentado na tabela 5, como observado a suplementação de melatonina não modificou o perfil individual de cada gordura (gordura saturada, *trans*, poli-insaturadas, monoinsaturadas, EPA+DHA e colesterol). Nesse sentido, também não foi demonstrado modificações no consumo quando agrupados conforme as características inflamatórias ou gorduras totais (g).

**Tabela 5** - Efeito da suplementação de melatonina no perfil de consumo das gorduras da dieta das participantes (n=27)\*. São Paulo, 2022.

<b>Variáveis</b>	<b>Baseline</b>	<b>Melatonina</b>	<b>Placebo</b>	<b>p**</b>
Saturada (g)	21,10±2,81	19,35±1,24	19,60±1,22	0,26
<i>Trans</i> (g)	1,55± 0,31	2,23±0,18	2,46±0,30	0,90
Colesterol (mg)	224,80±29,34	76,58±9,95	101,20±13,15	0,50
<b>Pró-inflamatória (total)</b>	22,86±3,09	21,65±1,31	22,14±1,35	0,32
Poli-insaturada (g)	13,03±1,45	11,72±0,80	12,23±1,01	0,52
Monoinsaturada (g)	19,54±2,28	19,23±1,17	19,53±1,37	0,62
EPA+DHA (g)	0,18 ±0,07	0,18 ±0,05	0,21 ±0,05	0,21
<b>Anti-inflamatória (total)</b>	32,75 ±3,43	31,12 ± 1,89	31,99 ± 2,29	0,57
<b>Total (g)</b>	58,92 ±6,51	55,50 ±3,24	56,44 ±3,66	0,47

\*Modelo ajustado por idade, IMC e tempo total de trabalho noturno. \*\* Modelo Linear Generalizado. ±, Erro padrão. HbA1c, Hemoglobina glicada; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

A suplementação de melatonina por si não influenciou os marcadores bioquímicos avaliados, assim como não foram encontradas diferenças quanto ao nível de consumo total de gorduras, tão pouco interação desses dois fatores. A avaliação fracionada das gorduras em pró-inflamatórias e anti-inflamatórias também não identificou efeito isolado da suplementação de melatonina e nem do seu consumo, assim como não identificou interação entre esses dois fatores (Tabela 6).

**Tabela 6** - Efeito da melatonina nos marcadores de diabetes, de acordo com o padrão de consumo, durante a intervenção (média baseline, melatonina e placebo) para gorduras totais (%E), gorduras pró-inflamatório (g) e anti-inflamatório (g) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso (n=27). Santos, 2022\*.

	Baseline	Melatonina	Placebo	Baseline	Melatonina	Placebo	Consumo	Intervenção	Consumo x Intervenção
	Média (EP)	Média (EP)	Média (EP)	Média (EP)	Média (EP)	Média (EP)		P**	
<b>% Energia</b>		<b>≥35%</b>			<b>&lt;35%</b>				
<b>Glicose</b>	96,0 (1,7)	94,7 (1,7)	95,6 (1,8)	89,7 (4,1)	90,0 (4,2)	87,0 (4,3)	0,36	0,08	0,24
<b>HbA1c</b>	5,3 (0,1)	5,3 (0,1)	5,4 (0,1)	5,2 (0,2)	5,5 (0,2)	5,3 (0,2)	0,79	0,17	0,49
<b>Insulina</b>	15,4 (1,4)	13,57 (1,1)	16,4 (2,7)	10,0 (3,4)	10,8 (2,6)	15,0 (6,4)	0,67	0,63	0,95
<b>HOMA-IR</b>	3,7 (0,4)	3,20 (0,4)	3,9 (0,6)	2,2 (0,9)	2,4 (0,6)	3,2 (1,5)	0,50	0,57	0,98
<b>Pró-inflamatório</b>		<b>Menor consumo</b>			<b>Maior consumo</b>				
<b>Glicose</b>	98,6 (2,3)	96,1 (2,3)	96,7 (2,5)	92,1 (2,2)	92,1 (2,2)	92,1 (2,4)	0,93	0,22	0,91
<b>HbA1c</b>	5,4 (0,1)	5,4 (0,1)	5,4 (0,1)	5,2 (0,1)	5,4 (0,1)	5,4 (0,1)	0,83	0,23	0,06
<b>Insulina</b>	16,5 (1,9)	13,3 (1,4)	13,6 (3,4)	12,9 (1,8)	13,0 (1,4)	18,5 (3,3)	0,26	0,84	0,29
<b>HOMA-IR</b>	4,0 (0,5)	3,1 (0,3)	3,9 (0,8)	2,97 (0,5)	3,0 (0,3)	4,3 (0,8)	0,30	0,92	0,26
<b>Anti-inflamatório</b>		<b>Menor consumo</b>			<b>Maior consumo</b>				
<b>Glicose</b>	92,6 (2,2)	92,1 (2,2)	90,9 (2,3)	97,7 (2,3)	96,1 (2,3)	98,0 (2,4)	0,39	0,11	0,4
<b>HbA1c</b>	5,2 (0,1)	5,5 (0,1)	5,4 (0,1)	5,34 (0,1)	5,4 (0,1)	5,3 (0,1)	0,59	0,15	0,37
<b>Insulina</b>	15,1 (1,7)	14,0 (1,4)	18,6 (3,3)	14,1 (1,8)	12,2 (1,4)	13,5 (3,4)	0,11	0,60	0,81
<b>HOMA-IR</b>	3,5 (0,5)	3,2 (0,3)	4,2 (0,8)	3,4 (0,5)	2,9 (0,4)	3,4 (0,8)	0,20	0,57	0,97

\*Modelo ajustado pela idade, tempo total de trabalho noturno e IMC. \*\* Modelo Linear Generalizado. EP, Erro Padrão. HbA1c, Hemoglobina glicada; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

## 6.4 DISCUSSÃO

No presente estudo, a suplementação de melatonina não melhorou os marcadores de risco para diabetes de acordo com o perfil inflamatório das gorduras da dieta das trabalhadoras noturnas com excesso de peso, nem no perfil dos lipídios da dieta. Alguns estudos em modelos animais e humanos já apresentaram resultados positivos da suplementação de melatonina na glicemia e na resistência insulínica em diversas condições (PESCHKE; SCHUCHT, MÜHLBAUER, 2010; LEITE et al., 2021; DOOSTI-IRANI et al., 2018), contudo, são inexistentes os ensaios clínicos com trabalhadores noturnos. Em modelos animais com porquinhos-da-índia fêmeas, recebendo 10 mg/kg de melatonina e 45% de gordura na dieta e expostas 24 horas à luz artificial, a suplementação melhorou significativamente a tolerância oral à glicose (LIU et al., 2020). Em outro estudo com camundongos, sem desalinhamento circadiano, recebendo 60% de gorduras e tratados com melatonina, o tratamento com melatonina reduziu significativamente a glicemia de jejum (SUN et al., 2016). Contudo, no presente estudo não encontramos resultados semelhantes; acreditamos que o desalinhamento circadiano crônico pode ter atenuado o efeito da intervenção nos marcadores comuns da homeostase glicêmica.

Em outras situações com a mesma dose utilizada no presente estudo (3 mg), Modabbernia et al. (2014) suplementaram 36 mulheres, com média de idade de 33 anos, portadoras de esquizofrenia, por oito semanas e não houve melhora nos parâmetros de DM (glicemia em jejum, insulina e HOMA-IR). Por outro lado, uma metanálise de Delpino, Figueiredo e Nunes (2021), com indivíduos em geral, nove dos 15 estudos apontaram efeito benéfico da melatonina nos marcadores de DM. Destes, apenas dois avaliaram exclusivamente mulheres, e encontraram melhora na resistência insulínica e na glicemia de jejum.

No presente estudo precisamos levar em consideração o desalinhamento circadiano crônico ao qual as voluntárias estavam submetidas, visto que elas tinham resistência insulínica, mesmo com níveis de glicose e hemoglobina glicada dentro dos padrões de referência. Isso poderia ter impedido a melhora na intolerância à glicose e na resistência insulínica após a suplementação de melatonina (SHARMA et al., 2015; SHARMA et al. 2017).

Para reforçar a complexidade da relação do trabalho noturno e risco de DM, apesar de trabalhadores noturnos apresentaram uma elevada relação mRNA REV-ERB $\alpha$ /BMAL1 (possível desalinhamento circadiano crônico pela exposição à luz artificial prolongada), uma correlação significativa da HbA1c com a expressão de IL-1 $\beta$  RNA de leucócitos, muito comum na inflamação crônica de baixo associado ao risco de DM2 (RIZZA et al., 2021). Outro aspecto

importante a ser relatado no estudo anterior são os valores de dentro dos valores de referência, corroborando com a hipótese do presente estudo.

Em relação ao consumo total de gordura, apesar de não ter significância estatística, observamos uma tendência a redução ou manutenção na glicemia de jejum, insulina, hemoglobina glicada e HOMA-IR após a suplementação de melatonina na presença de consumo adequado de gordura total na alimentação, ao passo que nas participantes com consumo inadequado não observamos essa tendência. Desse modo, postulamos uma possível melhora na tolerância à glicose subclínica suprimida pelo status inflamatório ocasionado pelo desalinhamento crônico inerente ao trabalho noturno crônico (ALBREIKI; MIDDLETON; HAMPTON, 2021; OLADELE et al., 2021).

Dado a importância da composição dos lipídios dietéticos na fisiopatologia das doenças crônicas, especialmente DM2, no presente estudo dicotimizamos as gorduras conforme as características de respostas inflamatórias (pró-inflamatória ou anti-inflamatória), já bem elucidadas na literatura (KLEIN-PLATAT et al., 2005; RAVAUT et al., 2021; CALDER, 2011). Sabendo-se que trabalhadores noturnos tendem a ter uma dieta mais pró-inflamatória, avaliamos se o perfil inflamatório das gorduras presentes na dieta teria influência na resposta da melatonina (HARIHARAN et al., 2022; KHAZRAI; DEFEUDIS; POZZILLI, 2014; ACOSTA-MONTAÑO; GARCÍA-GONZÁLEZ, 2018). No entanto, não encontramos uma diferença significativa após o fracionamento dos lipídios dietéticos quanto ao fator pró-inflamatório. Para explicar esse efeito, os SFAs compõem a maior parte do componente pró-inflamatório, e já sabe-se que a ingestão de SFA causa lipemia mais pronunciada do que os ácidos graxos MUFAs e PUFAs, o que pode levar a um maior estado pró-inflamatório e exacerbado pela inflamação de baixo grau e do desalinhamento circadiano (VILLEGAS et al., 2004; BOTHAM; WHEELER-JONES, 2013; WRIGHT JR. et al., 2015; GOLDFINE et al., 2017).

Similarmente, a quantidade de gorduras consideradas anti-inflamatórias em nosso estudo não teve capacidade de modificar os marcadores de risco para DM a partir da suplementação da melatonina, apesar de os valores de glicemia, insulina, HOMA-IR tenderem a valores menores após a suplementação. Para corroborar com nossos resultados, uma dieta isocalórica ou *ad libitum* anti-inflamatória, rica em gorduras mono e poli-insaturadas (37% ou 113g de gordura), com teor de gordura saturada e colesterol abaixo do recomendado, em indivíduos com DM e/ou pré-diabetes e obesidade, sem desalinhamento circadiano, foi associada a uma redução nos níveis de glicemia em jejum, contudo, sem efeito para insulina (ZWICKEY et al., 2019). Por outro lado, a melatonina exógena por si só teve efeito na

sensibilidade à insulina após uma refeição hiperlipídica, com ou sem a exposição à luz artificial em modelo humano controlado (ALBREIKI; MIDDLETON; HAMPTON, 2021). Por sua vez, isso explicaria o marcador de RI com valores mais elevados no placebo em todas as condições no presente estudo.

O perfil dietético encontrado no presente apresenta características já relatadas na literatura, demonstrando que trabalhadores noturnos apresentam padrões alimentares mais pró-inflamatórios quando comparados aos trabalhadores diurnos, e isso pode aumentar o risco de doenças crônicas relacionadas à inflamação, como o DM (WIRTH et al. 2014; PAN et al., 2011; HEATH et al., 2016).

Quanto à composição dos ácidos graxos da dieta, encontramos consumo de gordura saturada (%E) e gorduras *trans* acima da recomendação, ao passo que também foi observado um baixo consumo de ácidos graxos monoinsaturados e EPA+DHA, perfil como é comumente relatado em estudos que avaliam a ingestão dietética entre trabalhadores noturnos (HEATH et al., 2016; de HEMIÖ et al. 2015; HEMIÖ et al., 2020; PEPLONSKA; KALUZNY; TRAFALSKA, 2019). Para explicar esse fenômeno, diante do desalinhamento circadiano, os alimentos mais palatáveis, como as gorduras, funcionariam como potenciais *zeitgebers*, direta e rapidamente aos centros orexígenos e regiões associadas à estimulação hedônica/recompensa, influenciando o comportamento de busca dos alimentos (FRANK et al., 2017; WEBB; LEHMAN; COOLEN et al., 2015; BLANCAS-VELAZQUEZ et al., 2015; PICKEL; SUNG, 2020).

Nesse contexto, observamos que flutuações no consumo de gordura entre trabalhadores noturnos acontecem independente do ramo de atuação, e visto que as voluntárias do presente estudo realizavam metade dos dias do mês de trabalho à noite, essa variação no consumo alimentar pode ser muito comum. Desse modo, Hemiö et al. (2021) demonstraram que, entre mulheres com risco de DM, apesar do consumo adequado de gorduras (menor ou igual a 35%), um aumento em apenas um turno da noite foi associado a um aumento na ingestão de gordura total e gordura saturada. Recentemente, descobriu-se que os marcadores plasmáticos de função lipídica e hepática apresentaram ritmos circadianos endógenos que mudam em resposta a um esquema combinado de luz e refeição isocalórica (27%E) (KENT et al., 2022). Apesar de os autores não avaliarem a regulação glicêmica, acreditamos que esse resultado reforça a importância do presente estudo, haja vista que avaliamos um macronutriente específico associado à desregulação glicêmica.

Nessa perspectiva, a composição dos ácidos graxos e colesterol na alimentação é influenciada pelas escolhas alimentares, que por sua vez pode estar associada ao

desalinhamento circadiano, levando a uma maior preferência por alimentos ricos em gorduras após o trabalho noturno. No entanto, ainda não há evidências robustas da relação da suplementação de melatonina na redução do consumo alimentar (CAIN et al., 2015; NOGUEIRA; MARQUEZE, 2021).

O presente estudo tem alguns pontos fortes que precisam ser destacados, a avaliação do perfil dietético todos os meses ao longo da intervenção, o trabalho em turnos fixos, ou seja, o número de noites era o mesmo entre as participantes, e até o presente momento, o único estudo que avalia a suplementação de melatonina nos marcadores de risco de DM, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, em condições de vida real. Entre as limitações do estudo, a baixa dosagem e a administração de forma intermitente talvez tenha influenciado os resultados esperados em nossa hipótese, e as adaptações individuais ao trabalho noturno não foi avaliada no presente estudo, o que pode ter contribuído para os resultados.

Embora não tenhamos confirmado nossas hipóteses, os *insights* aqui discutidos são importantes para futuras pesquisas acerca da melatonina e das gorduras consideradas anti ou pró-inflamatórias, influenciando a homeostase glicêmica e insulinêmica relacionados ao trabalho noturno.

## 6.5 CONCLUSÃO

Em suma, concluímos que a suplementação de melatonina por 12 semanas não teve efeito sobre os marcadores de risco de DM, de acordo com o perfil de gorduras dietéticas (potencial pró-inflamatório ou anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso. No tocante ao consumo de gorduras, a suplementação de melatonina não modificou o perfil de consumo ao longo da intervenção, seja para gorduras totais, dicotomizadas em anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias ou isoladas (gordura saturada, *trans*, colesterol, monoinsaturadas e EPA +DHA).

No presente estudo, o consumo total de gorduras anti-inflamatórias foi superior as pró-inflamatórias, contudo, relatamos um elevado consumo de gordura saturada e *trans*, e paralelamente, uma baixa ingestão de monoinsaturados e EPA+DHA. Portanto, dada a originalidade do tema do presente estudo, futuros estudos devem ser encorajados com um maior tempo de suplementação, com doses individualizadas, e até mesmo um estudo que realizasse concomitantemente a prescrição de dieta.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA-MONTAÑO, P.; GARCÍA-GONZÁLEZ, V. Effects of dietary fatty acids in pancreatic beta cell metabolism, implications in homeostasis. **Nutrients**, v. 10, n. 4, p. 393, 2018. Disponível em: 10.3390/nu10040393.
- AFSAR, Baris et al. Sweet dreams: therapeutic insights, targeting imaging and physiologic evidence linking sleep, melatonin and diabetic nephropathy. **Clinical Kidney Journal**, v. 13, n. 4, p. 522-530, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ckj/article-abstract/13/4/522/5728763>.
- AGIL, A. et al. Melatonin ameliorates low - grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. **Journal of Pineal Research**, v. 54, n. 4, p. 381-388, 2013. DOI: 10.1111/jpi.12012.
- ALBREIKI, M. S.; MIDDLETON, B.; HAMPTON, S. M. The effect of melatonin on glucose tolerance, insulin sensitivity and lipid profiles after a late evening meal in healthy young males. **Journal of Pineal Research**, v. 71, n. 4, p. e12770, 2021. Disponível em: DOI: 10.1111/jpi.12770.
- ALMAJWAL, A. M. et al. Stress, shift duty, and eating behavior among nurses in Central Saudi Arabia. **Saudi Medical Journal**, v. 37, n. 2, p. 191, 2016. Disponível em: 10.1093/ckj/sfz198.
- ALVAREZ, M. M. et al. Manual de Nutrição: Profissional da Saúde. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009. Disponível: <https://diabetes.org.br/e-book/manual-de-nutricao-profissionais-da-saude/>.
- ALTERMAN, T. et al. Prevalence rates of work organization characteristics among workers in the US: data from the 2010 National Health Interview Survey. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 56, n. 6, p. 647-659, 2013. Disponível em: 10.1002/ajim.22108.
- ATKINSON, G. et al. Exercise, energy balance and the shift worker. **Sports Medicine**, v. 38, n. 8, p. 671-685, 2008. DOI: 10.2165/00007256-200838080-00005.
- AMARAL, F. G. et al. Environmental control of biological rhythms: effects on development, fertility and metabolism. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 26, n. 9, p. 603-612, 2014. DOI: 10.1111/jne.12144.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. **Diabetes Care**, v. 44, Suppl. 1, p. S15-S33, 2021. *Diabetes Care*, v. 44, n. 9, p. 2182, 2021. DOI: 10.2337/dc21-S002.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Suppl.1, p. S14-S31, 2020. DOI: 10.2337/dc20-S002 .
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2013.

**Diabetes Care**, v. 36, Suppl. 1, p. S11-S66, 2013. DOI: 10.2337/dc13-S011.

ANTUNES, L. C. et al. Obesity and shift work: chronobiological aspects. **Nutrition Research Reviews**, v. 23, n. 1, p. 155-168, 2010. DOI: 10.1017/S0954422410000016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Gerência Geral. **Ácidos graxos trans: Documento de base para discussão regulatória**. 2018. Disponível em: [https://bibliotecadigital.anvisa.ibict.br/jspui/bitstream/123456/135/1/Acidosgraxotrans\\_documentobaseparadiscuss%C3%A3oregulatoria\\_2018\\_GGALI\\_ANVISA.pdf](https://bibliotecadigital.anvisa.ibict.br/jspui/bitstream/123456/135/1/Acidosgraxotrans_documentobaseparadiscuss%C3%A3oregulatoria_2018_GGALI_ANVISA.pdf).

BASU, A.; DEVARAJ, S.; JIALAL, I. Dietary factors that promote or retard inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 26, n. 5, p. 995-1001, 2006. DOI: 10.1161/01.ATV.0000214295.86079.d1

BEZERRA, I. N. et al. Evolução do consumo de alimentos fora do domicílio no Brasil de 2008-2009 a 2017-2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021. Disponível em: 10.11606/s1518-8787.2021055003221.

BLANCAS-VELAZQUEZ, A. et al. Diet-induced obesity and circadian disruption of feeding behavior. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 23, 2017. DOI: 10.3389/fnins.2017.00023.

BONOMINI, F. et al. Dietary melatonin supplementation could be a promising preventing/therapeutic approach for a variety of liver diseases. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1135, 2018. DOI: 10.3390/nu10091135.

BOTHAM, K. M.; WHEELER-JONES, C. P. D. Postprandial lipoproteins and the molecular regulation of vascular homeostasis. **Progress in Lipid Research**, v. 52, n. 4, p. 446-464, 2013. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.06.001.

BRONDEL, L. et al. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 6, p. 1550-1559, 2010. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28523.

BROWN, L.; POUDYAL, H.; PANCHAL, S. K. Functional foods as potential therapeutic options for metabolic syndrome. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 11, p. 914-941, 2015. DOI: 10.1111/obr.12313.

BURDGE, G. C.; CALDER, P. C. Introduction to fatty acids and lipids. *In: Intravenous Lipid Emulsions*. Karger Publishers, 2015. p. 1-16. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/365423>.

CAIN, S. W. et al. Enhanced preference for high-fat foods following a simulated night shift. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, p. 288-293, 2015. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/24466955>.

CALDER, P. C. et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. S3, p. S1-S78, 2011. DOI: 10.1017/S0007114511005460.

CALDER, P. C. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 39, p. 18S-32S, 2015. DOI: 10.1177/0148607115595980.

CHAPKIN, R. S.; AKOH, C. C.; MILLER, C. C. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. **Journal of Lipid Research**, v. 32, n. 7, p. 1205-1213, 1991. DOI: 10.1016/S0022-2275(20)41983-2.

CIPOLLA-NNETO, J. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **Journal of Pineal Research**, v. 56, n. 4, p. 371-381, 2014. DOI: 10.1111/jpi.12137

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. **Endocrine Reviews**, v. 39, n. 6, p. 990-1028, 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00084.

CORREA, T. A. F. et al. Nutritional genomics, inflammation and obesity. **Arquivos of endocrinology and metabolism**, v. 64, n. 3, p. 205-222, 2020. DOI: 10.20945/2359-3997000000255.

DE ASSIS, M. A. A. et al. Food intake and circadian rhythms in shift workers with a high workload. **Appetite**, v. 40, n. 2, p. 175-183, 2003. Disponível em: 10.1016/s0195-6663(02)00133-2.

DELPINO, F. M.; FIGUEIREDO, L. M.; NUNES, B. P. Effects of melatonin supplementation on diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical Nutrition**, 2021. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.06.007.

DOOSTI-IRANI, A. et al. Os efeitos da suplementação de melatonina no controle glicêmico: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Hormone and Metabolic Research**, v. 50, n. 11, pág. 783-790, 2018. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0752-8462>.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017. DOI: 10.5935/abc.20170121.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 617-624, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/y96PnbFww5kJDSfdYfpDsqr/?format=pdf&lang=pt>.

FONKEN, L. K.; NELSON, R. J. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. **Endocrine Reviews**, v. 35, n. 4, p. 648-670, 2014. DOI: 10.1210/er.2013-1051

FRANK, S. et al. Diet and sleep physiology: public health and clinical implications. **Frontiers in Neurology**, v. 8, p. 393, 2017. Disponível em:

10.3389/fneur.2017.00393.

FRITSCHÉ, K. L. The science of fatty acids and inflammation. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 3, p. 293S-301S, 2015. Disponível em: 10.3945/an.114.006940.

GORDIS, L. **Epidemiologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2010.

GOLDFINE, A. B.; SHOELSON, S. Therapeutic approaches targeting inflammation for diabetes and associated cardiovascular risk. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 1, p. 83-93, 2017. DOI:1172/JCI88884.

HALBERG, F. et al. Susceptibility rhythm to E. coli endotoxin and bioassay. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 103, n. 1, p. 142-144, 1960. DOI: 10.3181/00379727-103-25439.

HANSEN, A. B. et al. Night shift work and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. **Occupational and environmental medicine**, v. 73, n. 4, p. 262-268, 2016. DOI: 10.1136/oemed-2015-103342.

HARIHARAN, R. et al. The dietary inflammatory index, obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular risk factors and diseases. **Obesity Reviews**, v. 23, n. 1, p. e13349, 2022. DOI: 10.1111/obr.13349.

HARMER, S. L.; PANDA, S.; KAY, S. A. Molecular bases of circadian rhythms. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 17, n. 1, p. 215-253, 2001. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.215.

HARRINGTON, J. M. Health effects of shift work and extended hours of work. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 1, p. 68-72, 2001. DOI: 10.1136/oem.58.1.68.

HEATH, G. et al. Sleep duration and chronic fatigue are differently associated with the dietary profile of shift workers. **Nutrients**, v. 8, n. 12, p. 771, 2016. DOI: 10.3390/nu8120771.

HEMIÖ, K. et al. Food and nutrient intake among workers with different shift systems. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 72, n. 7, p. 513-520, 2015. DOI: 10.1136/oemed-2014-102624.

HEMIÖ, K. et al. The association of work stress and night work with nutrient intake—a prospective cohort study. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 46, n. 5, p. 533, 2020. DOI: 10.5271/sjweh.3899.

HENRY, C. J.; KAUR, B.; QUEK, R. Y. C. Chrononutrition in the management of diabetes. **Nutrition & Diabetes**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1038/s41387-020-0109-6.

HONG, F. et al. Melatonin Orchestrates Lipid Homeostasis through the Hepatointestinal Circadian Clock and Microbiota during Constant Light Exposure. **Cells**, v. 9, n. 2, p. 489, 2020. DOI: 10.3390/cells9020489.

HULSEGGE, G. et al. Shift work and its relation with meal and snack patterns among healthcare workers. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v. 46, n. 2, p. 143-151, 2020. DOI: 10.5271/sjweh.3829.

HUNTER, C. M.; FIGUEIREDO, M. G. Measuring light at night and melatonin levels in shift workers: a review of the literature. **Biological research for nursing**, v. 19, n. 4, p. 365-374, 2017. DOI: 10.1177/1099800417714069.

INSTITUTE OF MEDICINE (US). Panel on Macronutrients, Institute of Medicine (US). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: **Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids**, 2005. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/10490/dietary-reference-intakes-for-energy-carbohydrate-fiber-fat-fatty-acids-cholesterol-protein-and-amino-acids>.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **IDF Diabetes Atlas**. 8th ed. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2017. Disponível em: [http://diabetesatlas.org/IDF\\_Diabetes\\_Atlas\\_8e\\_interactive\\_EN/3](http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/3), 2009.

JAVEED, N.; MATVEYENKO, A. V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus. **Physiology**, v. 33, n. 2, p. 138-150, 2018. DOI: 10.1152/physiol.00003.2018.

JUNG, K. H. et al. Melatonin ameliorates cerulein - induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2 - related factor 2 and nuclear factor - kappaB in rats. **Journal of Pineal Research**, v. 48, n. 3, p. 239-250, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00748.x.

KENT, B. A. et al. Circadian lipid and hepatic protein rhythms shift with a phase response curve different than melatonin. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2022. DOI: 10.1038/s41467-022-28308-6.

KHAZRAI, Y. M.; DEFEUDIS, G.; POZZILLI, P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 30, n. S1, p. 24-33, 2014. DOI: 10.1002/dmrr.2515.

KIM, S.; NEUENDORFF, N.; EARNEST, D. J. Role of proinflammatory cytokines in feedback modulation of circadian clock gene rhythms by saturated fatty acids. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-45322-9.

KIM, J. et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. **Experimental & molecular medicine**, v. 48, n. 4, p. e224-e224, 2016. DOI: 10.1038/emm.2016.16.

KLEIN-PLATAT, C. et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 6, p. 1178-1184, 2005. DOI: 10.1093/ajcn/82.6.1178.

KOOPMAN, A. D. M. et al. The association between social jetlag, the metabolic

syndrome, and type 2 diabetes mellitus in the general population: the new Hoorn study. **Journal of biological rhythms**, v. 32, n. 4, p. 359-368, 2017. DOI: 10.1177/0748730417713572.

LAUGERETTE, F. et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 22, n. 1, p. 53-59, 2011. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.11.011.

LEE, Y. et al. Relationship between inflammation biomarkers, antioxidant vitamins, and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. **Nutr Res Pract**, v. 5, n. 2, p. 150-156, 2011. DOI: 10.4162/nrp.2011.5.2.150.

LEITE, E. A. et al. A combination of melatonin and moderate-intensity aerobic exercise improves pancreatic beta-cell function and glycemic homeostasis in type 2 diabetic model of animals. **Melatonin Research**, v. 4, n. 3, p. 479-494, 2021. DOI: 10.32794/mr112500106.

LEONE, V. et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. **Cell host & microbe**, v. 17, n. 5, p. 681-689, 2015. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.006.

LEÓN-PEDROZA, J. I. et al. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. **Cirugía y Cirujanos**, v. 83, n. 6, p. 543-551, 2015. DOI: 10.1016/j.circir.2015.05.041.

LEUNG, G. K. W. et al. Time of day difference in postprandial glucose and insulin responses: Systematic review and meta-analysis of acute postprandial studies. **Chronobiology International**, v. 37, n. 3, p. 311-326, 2020. DOI: 10.1080/07420528.2019.1683856.

LICHTENSTEIN, A. H. et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. **Circulation**, v. 114, n. 1, p. 82-96, 2006. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158.

LIU, W. et al. Melatonin Alleviates Glucose and Lipid Metabolism Disorders in Guinea Pigs Caused by Different Artificial Light Rhythms. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, 2020. DOI: 10.1155/2020/4927403.

LOHMAN, T. G. et al. **Anthropometric standardization reference manual**. Human kinetics books, 1988. Disponível em: <https://www.worldcat.org/title/anthropometricstandardization-reference-manual/oclc/15592588>.

MARQUEZE, E. C. **Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso**. São Paulo, Relatório final (pos-doc), 2019. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/23436217>.

MARQUEZE, E. C.; ULHÔA, M. A.; MORENO, C. R. C. Leisure-time physical activity

does not fully explain the higher body mass index in irregular-shift workers. **International archives of occupational and environmental health**, v. 87, n. 3, p. 229-239, 2014. DOI: 10.1007/s00420-013-0850-4

MAURY, E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 7, p. 1597, 2019. DOI: 10.3390/ijms20071597.

MEI, Q. et al. Melatonin reduces colon immunological injury in rats by regulating activity of macrophages. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 23, n. 10, p. 882-886, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370092/>.

MODABBERNIA, A. et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. **Journal of psychiatric research**, v. 53, p. 133-140, 2014. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.02.013.

MOHD AZMI, N. A. S. et al. Consequences of circadian disruption in shift workers on chrononutrition and their psychosocial well-being. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 6, p. 2043, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17062043.

MONTANO, M. E. et al. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male Wistar rats. **Nutricion hospitalaria**, v. 25, n. 6, p. 931-938, 2010. DOI: 10.3305/nh.2010.25.6.4803.

MORENO, C. R. C. et al. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. **Industrial health**, v. 57, n. 2, p. 139-157, 2019. DOI: 10.2486/indhealth.SW-1.

MORIKAWA, Y. et al. Evaluation of the effects of shift work on nutrient intake: a cross-sectional study. **Journal of occupational health**, p. 0804030002-0804030002, 2008. DOI: 10.1539/joh.17116.

MORRIS, C. J. et al. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. **Journal of biological rhythms**, v. 32, n. 2, p. 154-164, 2017. DOI: 10.1177/0748730417697537.

MOTA, M. C. et al. Social jetlag is associated with impaired metabolic control during a 1-year follow-up. **Frontiers in Physiology**, v. 12, 2021. Disponível em: 10.3389/fphys.2021.702769.

MURANO, I. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. **Journal of lipid research**, v. 49, n. 7, p. 1562-1568, 2008. DOI: 10.1194/jlr.M800019-JLR200 .

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871-882, 2010. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.029.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (US). EXPERT PANEL ON

DETECTION; TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. **Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)**. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/>.

NI, Y. et al. Late - Night Eating - Induced Physiological Dysregulation and Circadian Misalignment Are Accompanied by Microbial Dysbiosis. **Molecular nutrition & food research**, v. 63, n. 24, p. 1900867, 2019. DOI: 10.1002/mnfr.201900867.

NOGUEIRA, L. F. R.; MARQUEZE, E. C. Effects of melatonin supplementation on eating habits and appetite-regulating hormones: a systematic review of randomized controlled clinical and preclinical trials. **Chronobiology International**, p. 1-14, 2021. DOI: 10.1080/07420528.2021.1918143.

OLADELE, C. A. et al. Melatonin ameliorates endocrine dysfunction and defective sperm integrity associated with high - fat diet - induced obesity in male Wistar rats. **Andrologia**, p. e14242, 2021. DOI: 10.1111/and.14242

ONAOLAPO, A. Y. et al. Dietary Melatonin Protects Against Behavioural, Metabolic, Oxidative, and Organ Morphological Changes in Mice that are Fed High-Fat, High-Sugar Diet. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)**, v. 20, n. 4, p. 570-583, 2020. DOI: 10.2174/1871530319666191009161228.

PAN, A. et al. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. **PLoS medicine**, v. 8, n. 12, p. e1001141, 2011. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001141.

PANCHAL, S. K.; BROWN, L. Cholesterol versus inflammation as cause of chronic diseases. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2332, 2019. DOI: 10.3390/nu11102332

PANDA, S. Circadian physiology of metabolism. **Science**, v. 354, n. 6315, p. 1008-1015, 2016. DOI: 10.1126/science.aah4967.

PATE, R. R. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995. DOI: 10.1001/jama.273.5.402.

PEPLONSKA, B.; KALUZNY, P.; TRAFALSKA, E. Rotating night shift work and nutrition of nurses and midwives. **Chronobiology International**, v. 36, n. 7, p. 945-954, 2019. DOI: 10.1080/07420528.2019.1602051.

PESCHKE, E.; SCHUCHT, H.; MÜHLBAUER, E. Long - term enteral administration of melatonin reduces plasma insulin and increases expression of pineal insulin receptors in both Wistar and type 2 - diabetic Goto - Kakizaki rats. **Journal of Pineal Research**, v. 49, n. 4, p. 373-381, 2010. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2010.00804.x.

PETERSON, L. D. et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids alter rat spleen

leukocyte fatty acid composition and prostaglandin E2 production but have different effects on lymphocyte functions and cell-mediated immunity. **Lipids**, v. 33, n. 2, p. 171-180, 1998. DOI: 10.1007/s11745-998-0193-y.

PICKEL, L.; SUNG, H. Feeding rhythms and the circadian regulation of metabolism. **Frontiers in Nutrition**, v. 7, 2020. DOI: 10.3389/fnut.2020.00039 .

POURHANIFEH, M. H. et al. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 12, p. 1-20, 2020. DOI: 10.1186/s13098-020-00537-z.

RADZIKOWSKA, U. et al. The influence of dietary fatty acids on immune responses. **Nutrients**, v. 11, n. 12, p. 2990, 2019. DOI: 10.3390/nu11122990.

RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism. **Annals of nutrition & metabolism**, v. 55, n. 1/3, p. 8-4. DOI: 10.1159/000228994.

RAVAUT, G. et al. Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 330, 2021. DOI: 10.3390/ijms22010330.

RAZAVI, Pedram et al. Shift work, chronotype, and melatonin rhythm in nurses. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 28, n. 7, p. 1177-1186, 2019. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1018.

REITMEIER, S. et al. Comparing circadian rhythmicity in the human gut microbiome. **STAR protocols**, v. 1, n. 3, p. 100148, 2020. DOI: 10.1016/j.xpro.2020.100148

RESUEHR, D. et al. Shift work disrupts circadian regulation of the transcriptome in hospital nurses. **Journal of biological rhythms**, v. 34, n. 2, p. 167-177, 2019. DOI: 10.1177/0748730419826694.

RISÉRUS, U.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. **Progress in lipid research**, v. 48, n. 1, p. 44-51, 2009. DOI: 10.1016/j.plipres.2008.10.002.

RIZZA, S. et al. Alterations in Rev-ERB $\alpha$ /BMAL1 ratio and glycated hemoglobin in rotating shift workers: The EuRhythDia study. **Acta Diabetologica**, p. 1-7, 2021. DOI: 10.1007/s00592-021-01676-z.

ROCHA, V. Z.; SANTOS, R. D. Cholesterol and inflammation: the lesser the better in atherothrombosis. **European journal of preventive cardiology**, v. 25, n. 9, p. 944-947, 2018. DOI: 10.1177/2047487318772936.

RÜGER, M.; SCHEER, F. A. J. L. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 10, n. 4, p. 245-260, 2009. DOI: 10.1007/s11154-009-9122-8.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira

de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: **Editora Clannad**, 2019. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>.

SCHWEDHELM, C. et al. Associations of food groups and cardiometabolic and inflammatory biomarkers: does the meal matter? **British Journal of Nutrition**, v. 122, n. 6, p. 707-716, 2019. DOI: 10.1017/S000711451900151X.

SHAN, Z. et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. **BMJ**, v. 363, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k4641.

SHARMA, A. et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. **Diabetologia**, v. 60, n. 8, p. 1483-1490, 2017. DOI: 10.1007/s00125-017-4317-0.

SHARMA, S. et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 59, p. 391-399, 2015. DOI: 10.1590/2359-3997000000098.

SHOELSON, S. E. et al. Inflammation and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006. DOI: 10.1172/JCI29069.

SILVA-COSTA, A. et al. Gender-specific association between night-work exposure and type-2 diabetes: results from longitudinal study of adult health, ELSA-Brasil. **Scandinavian journal of work, environment & health**, p. 569-578, 2015. DOI: 10.5271/sjweh.3520.

SILVA-COSTA, Aline et al. Lifetime night work exposure and the risk of type 2 diabetes: results from the longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **Chronobiology International**, v. 37, n. 9-10, p. 1344-1347, 2020. Disponível em: 10.1080/07420528.2020.1804923

SLIMANI, N. et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. **Public health nutrition**, v. 5, n. 6b, p. 1125-1145, 2002. DOI: 10.1079/PHN2002395.

SPIEGEL, K. et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. **Annals of internal medicine**, v. 141, n. 11, p. 846-850, 2004. DOI: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008.

SUN, H. et al. Melatonin improves non-alcoholic fatty liver disease via MAPK-JNK/P38 signaling in high-fat-diet-induced obese mice. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2016. DOI: 10.1186/s12944-016-0370-9.

TSE, E. K. et al. Role of the saturated fatty acid palmitate in the interconnected hypothalamic control of energy homeostasis and biological rhythms. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 315, n. 2, p. E133-E140, 2018. DOI: 10.1152/ajpendo.00433.2017.

ULHÔA, M. A. et al. Shift work and endocrine disorders. **International journal of endocrinology**, v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/826249.

VANNICE, G.; RASMUSSEN, H. Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 1, p. 136-153, 2014. DOI: 10.1016/j.jand.2013.11.001.

VETTER, Céline et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank. **Diabetes care**, v. 41, n. 4, p. 762-769, 2018. DOI: 10.2337/dc17-1933

VILLEGAS, R. et al. Prudent diet and the risk of insulin resistance. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 14, n. 6, p. 334-343, 2004. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80023-1.

WEBB, I. C.; LEHMAN, M. N.; COOLEN, L. M. Diurnal and circadian regulation of reward-related neurophysiology and behavior. **Physiology & behavior**, v. 143, p. 58-69, 2015. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.02.034.

WEFERS, J. et al. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 30, p. 7789-7794, 2018. DOI: 10.1073/pnas.1722295115.

WEI, T. et al. Association between night-shift work and level of melatonin: systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine**, 2020. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.09.018.

WIRTH, M. et al. Dietary inflammatory index scores differ by shiftwork status: NHANES 2005–2010. **Journal of occupational and environmental medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine**, v. 56, n. 2, p. 145, 2014. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000088.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Physical status: The use and Interpretation of Anthropometry**. Technical Report Series 854. Geneva, WHO: 1995. 47 p. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594834/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. **World Health Organization**, 2002. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9241562072>.

WRIGHT JR, Kenneth P. et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. **Brain, behavior, and immunity**, v. 47, p. 24-34, 2015. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.01.004.

XU, H. et al. The circadian clock and inflammation: A new insight. **Clinica Chimica Acta**, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.011.

YOSHIZAKI, T. et al. Association of habitual dietary intake with morningness-eveningness and rotating shift work in Japanese female nurses. **Chronobiology International**, v. 35, n. 3, p. 392-404, 2018. DOI: 10.1080/07420528.2017.1410169.

YU, R. et al. Correlation between inflammatory markers and impaired circadian clock gene expression in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 156, p. 107831, 2019. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107831.

ZAREZADEH, M. et al. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. **European journal of nutrition**, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1007/s00394-019-02123-0.

ZHANG, S. et al. Chronic exposure to green light aggravates high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders in male mice. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 178, p. 94-104, 2019. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.013 .

ZWICKEY, H. et al. Effect of the anti-inflammatory diet in people with diabetes and pre-diabetes: A randomized controlled feeding study. **Journal of restorative medicine**, v. 8, n. 1, 2019. DOI: 10.14200/jrm.2019.0107.

# APÊNDICE 1 - Resumo apresentado no XVIII Congresso Brasileiro de Sono 2021

## EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE MELATONINA NOS MARCADORES DE DIABETES DE ACORDO COM O PERFIL LIPÍDICO DA DIETA EM TRABALHADORAS NOTURNAS

Sousa CAR<sup>1</sup>, Marqueze EC<sup>1,2</sup>, Nogueira LFR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Epidemiologia, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Católica de Santos (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Saúde, Ciclos de Vida e Sociedade, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (SP), Brasil.



Contatos:  
[elaine.marqueze@unisantos.br](mailto:elaine.marqueze@unisantos.br)  
[carlos.r.nutri@gmail.com](mailto:carlos.r.nutri@gmail.com)



### INTRODUÇÃO

O trabalho noturno está associado ao aumento no risco do desenvolvimento de diversas doenças, como diabetes, em que os fatores dietéticos podem exercer influência sobre os mecanismos das respostas inflamatórias. Os ácidos graxos dietéticos podem influenciar na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo II, uma vez que estes influenciam o metabolismo da glicose ao alterar a função da membrana celular, a atividade enzimática, a sinalização da insulina e a expressão gênica. A melatonina, por sua relação com mecanismos relacionados a homeostase glicêmica, inflamação e metabolismo energético, pode ser uma alternativa terapêutica e/ou de prevenção de alterações metabólicas associadas ao trabalho noturno.

### OBJETIVO

Avaliar os efeitos da suplementação de melatonina nos marcadores de diabetes (glicose, insulina, HOMA-IR e hemoglobina glicada), de acordo com o perfil lipídico da dieta (pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório) em trabalhadoras noturnas com excesso de peso.

### MÉTODOS

- Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, do tipo crossover com 26 profissionais de enfermagem que trabalhavam em turnos noturnos fixos, no sistema de 12x36 horas.
- O grupo intervenção fez o uso da melatonina sintética (3mg) somente nos dias de folgas e entre os plantões, por doze semanas.
- O grupo-controle fizeram uso de um comprimido idêntico a melatonina e receberam as mesmas orientações de uso do grupo intervenção.
- Avaliação Dietética:** Diários alimentares em um dia típico de trabalho e um dia típico de folga (total de sete meses, sendo a primeira avaliação, anterior ao início do protocolo).
- Composição nutricional e lipídico:** Foi utilizado o software *Nutrition Data System Research* (NDSR) e em que o colesterol, as gorduras saturadas e *trans* foram agrupadas em ácidos graxos anti-inflamatórios e as gorduras moninsaturadas, poliinsaturadas, ácido eicosapentaenoico (EPA) + ácido docosaexaenoico

(DHA) como pró-inflamatórios.

- Estatística:** O efeito da suplementação da melatonina de acordo com o perfil lipídico da dieta nos marcadores de diabetes será realizado um modelo linear generalizado, tendo como variáveis de ajuste a idade, o tempo total de trabalho noturno e o índice de massa corporal.

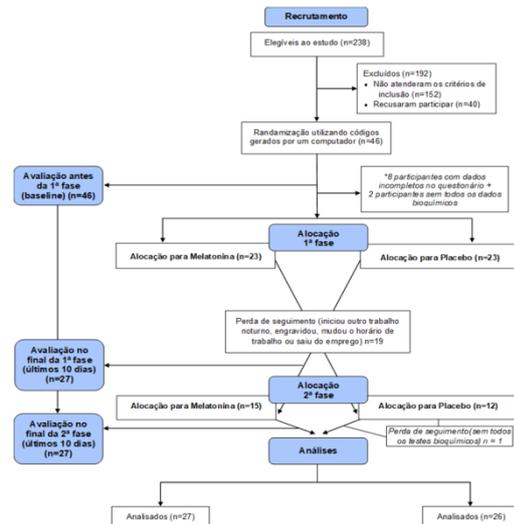


Figura 1 – fluxograma do estudo

### RESULTADOS

Em desenvolvimento.

### CONCLUSÃO

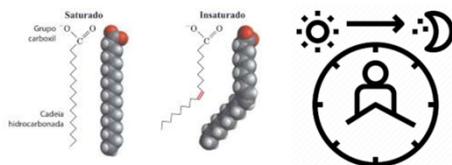
Espera-se que a suplementação de melatonina melhore os marcadores de diabetes em trabalhadoras noturnas que possuem uma dieta predominantemente anti-inflamatória e que as trabalhadoras noturnas apresentem uma dieta predominantemente pró-inflamatória.

Financiamento:



150781/2017-2;  
402627/2017-2

2014/50457-0



**ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

<b>Código da participante</b>		
-------------------------------	--	--

<b>3.1I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA</b>
---

**1. Dados de Identificação**

Iniciais do Nome: .....

Data de nascimento: ...../...../.....

<b>3.1.1 II – DADOS SOBRE A PESQUISA</b>
--

**1. Título do Protocolo de Pesquisa: Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso.**

**2. Pesquisador responsável: Elaine Cristina Marqueze**

Documento de Identidade Nº : 3.415.216    Sexo: ( ) M            (X) F

Cargo/Função: Pós-doutoranda pelo Departamento Saúde, ciclos de vida e sociedade da Faculdade de Saúde Pública/USP.

Professora Assistente do Programa de Mestrado e Doutorado em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos/UniSantos.

**3. Avaliação de Risco da Pesquisa**

( ) Sem Risco                      ( X ) Risco Mínimo                      ( ) Risco Médio  
 ( ) Risco Baixo                      ( ) Risco Maior

**4. Duração da Pesquisa: 12 meses**

<b>III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DA PESQUISADORA AO SUJEITO DA PESQUISA, CONSIGNANDO:</b>
--

Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que será realizada aqui no hospital com as profissionais de enfermagem.

Esta pesquisa tem por objetivo principal avaliar os efeitos da melatonina sintética nas variáveis antropométricas (peso, circunferências) e também nos aspectos de sono (qualidade, duração, latência, eficiência), hormonais (leptina, grelina e insulina), fisiológicos e bioquímicos (pressão arterial, colesterol total, HDL, LDL, VLDL-colesterol, glicemia, triglicérides séricos) de trabalhadoras da área de enfermagem que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas. A melatonina é um hormônio naturalmente produzido pelo organismo, sendo que o uso da melatonina sintética não altera a produção endógena.

A melatonina pode ser considerada um indutor de sono leve, porém, na dose e horário utilizados no estudo, não se esperam efeitos colaterais significativos. Estudos recentes têm demonstrado que a melatonina regula aspectos que influenciam o metabolismo energético, as lipidemias, o peso corporal e o sono; bem como, que o

uso da melatonina não está associado a reações adversas ou toxicidade.

As profissionais de enfermagem, em especial as que trabalham no turno noturno, podem apresentar uma alta taxa de sobrepeso e obesidade, que podem estar associadas ao turno de trabalho, aos aspectos do sono, estilo de vida e entre outros. Desta forma, há necessidade de estudos com maior controle desses aspectos e como o uso regular e adequado da melatonina pode influenciá-los.

As informações produzidas por esta pesquisa poderão ser utilizadas para ajudar a elaboração de programas de saúde que visam melhorar a saúde, o sono e consequentemente a qualidade de vida destas profissionais.

Sua participação consiste em fazer uso da melatonina sintética, um hormônio naturalmente produzido pelo organismo. A presente pesquisa terá a duração total de seis meses, sendo que esse tempo será fracionado em duas etapas. Em uma etapa (três meses) você fará uso de melatonina e na outra (três meses), o uso de placebo, um comprimido que na aparência é igual à melatonina (sem glúten e sem lactose, e sem qualquer efeito sobre o organismo). A ordem de participação em cada uma dessas etapas será feita por sorteio, sendo que nem as participantes e nem as pesquisadoras saberão durante o processo de qual etapa está fazendo parte, para garantir a imparcialidade dos resultados.

O uso da melatonina ocorrerá somente nos seus dias de folga, ou seja, nos dias em que você realizar o sono durante a noite. Nos dias de trabalho noturno, a melatonina não será tomada. Será utilizado um diário de registro do total de dias de uso, para contabilização ao término da intervenção. Você tomará melatonina uma hora antes do seu horário desejado para dormir, sendo a dose de 3 mg. Também será necessário preencher um diário informando o horário que você tomou a melatonina, bem como os horários que dormiu e acordou.

Você terá que responder, se concordar, a um questionário que será entregue por um entrevistador de nossa equipe de pesquisa. Posteriormente, será coletado uma amostra de sangue para análise de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e hormônios reguladores do apetite. A quantidade de sangue a ser retirada não é muito grande e não implica em danos ao organismo. Cada coleta de sangue requer uma punção venosa, por isso o local pode ficar roxo, caso haja um pequeno trauma local. Uma das causas do "roxo" que pode aparecer no local da punção venosa é o uso de alguns remédios, como por exemplo, a aspirina. A punção venosa pode causar um certo incômodo. A quantidade de sangue a ser retirada não é muito grande, nada provocando no organismo. Será utilizado somente material descartável nesta coleta de sangue. Também será medida sua altura e peso, as circunferências abdominal e do quadril, assim como a pressão arterial (PA). Todas essas análises serão realizadas por pessoas especializadas, devidamente treinadas.

Os grupos serão divididos em dois subgrupos de acordo com IMC (25 a 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), cada subgrupo será dividido em dois grupos, sendo um denominado 'grupo intervenção', que fará uso de melatonina e o outro 'grupo controle', que fará uso de placebo, por um período de três meses. Após esse período os grupos se invertem, ou seja, quem era grupo controle, nos próximos três meses será grupo intervenção e vice-versa. Vale ressaltar, que ao fim e ao início de cada etapa, os exames bioquímicos, as medidas antropométricas, a aferição de PA e aplicação dos questionários serão realizados novamente.

Será garantido o total sigilo das informações que você fornecer, assim como seu anonimato. Seu nome não será divulgado em nenhum momento da pesquisa, apenas os dados dos grupos serão utilizados para publicações em periódicos especializados.

A sua participação nesta pesquisa oferece riscos mínimos de desconforto emocional, como constrangimento durante a verificação das medidas antropométricas e em responder o questionário. A verificação das medidas antropométricas será realizada pela pesquisadora responsável do estudo, em uma sala fechada, em que somente você e a pesquisadora se farão presentes. No entanto, ressaltamos que você tem o direito de não responder a essas questões e pode parar de participar do estudo a qualquer momento, se assim quiser sem sofrer prejuízos por isso.

A hipótese do presente estudo é de que a administração de melatonina sintética poderá melhorar os aspectos metabólicos, bem como a qualidade de sono de trabalhadoras de turnos noturnos fixos que apresentam excesso de peso. Vale ressaltar que o uso de melatonina sintética não altera a produção do organismo, ou seja, quando você parar de tomar a melatonina seu corpo continuará a produção desse hormônio como antes. O benefício de sua participação no estudo será conhecer a qualidade de seu sono e conseguir identificar possíveis problemas relativos a este tema.

Sua participação é voluntária e você pode interrompê-la a qualquer momento, mesmo depois de ter concordado em participar. Você tem liberdade para não responder a qualquer pergunta do questionário. A equipe de pesquisa somente voltará a contatá-la se for necessário completar informações fornecidas anteriormente e com sua autorização.

Se você tiver dúvidas sobre esse estudo, pode a qualquer momento, entrar em contato com a pesquisadora responsável, Elaine Cristina Marqueze, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – Departamento Saúde, ciclos de vida e sociedade – Faculdade de Saúde Pública/USP, 2º andar. Bairro: Cerqueira César. São Paulo – Telefone: (11) 98758-6384– e-mail: [ecmarqueze@usp.br](mailto:ecmarqueze@usp.br).

Em caso de dúvida ou denúncia sobre a ética você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – CEP 01246-904, São Paulo, SP – Telefone: (11) 3061-7779 – e-mail: [coep@fsp.usp.br](mailto:coep@fsp.usp.br).

Desejo ser contatado através de:

- ] Correio eletrônico: \_\_\_\_\_
- ] Telefone celular: \_\_\_\_\_
- ] Telefone fixo: \_\_\_\_\_
- ] Outros. Indicar o modo de contato \_\_\_\_\_
- ] Não desejo ser contatado para futuras pesquisas.

#### **IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA**

1. A qualquer momento o participante dessa pesquisa poderá fazer perguntas sobre os riscos e o que será realizado na pesquisa;
2. A qualquer momento o participante da pesquisa poderá retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem nenhum prejuízo;
3. Os resultados de cada participante serão confidenciais, somente os pesquisadores envolvidos terão acesso aos resultados individuais. Caso o participante tenha interesse, poderá conhecer o resultado de suas avaliações individualmente;
4. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade;
5. A melatonina e o placebo serão fornecidos sem ônus às participantes;

6. Os resultados da pesquisa do coletivo serão apresentados em um encontro a ser marcado com todos os envolvidos no projeto ao término do mesmo.

### V – CONTATOS

Nome: ELAINE CRISTINA MARQUEZE

Telefone: (11) 98758-6384

E-mail: [ecmarqueze@usp.br](mailto:ecmarqueze@usp.br)

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 715 – Departamento Saúde, ciclos de vida e sociedade – Faculdade de Saúde Pública/USP, 2º andar. Bairro: Cerqueira César. São Paulo. CEP: 01246-904

### VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Nome do participante (letra de forma)	Pesquisadora Responsável
_____	<u>Elaine Cristina Marqueze</u>
Assinatura do sujeito de pesquisa	Assinatura da pesquisadora
_____	_____

## ANEXO 2 - Instrumento de coleta de dados

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública  
Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo  
coep@fsp.usp.br

**PESQUISA: “EFEITO DA MELATONINA NO SONO E NO METABOLISMO DE TRABALHADORAS NOTURNAS COM EXCESSO DE PESO”**

<b>Código da participante</b>		<b>Código amostra de sangue</b>	
-------------------------------	--	---------------------------------	--

#### QUESTÕES SOBRE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

01. Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

02. Seu estado conjugal atual é:

Solteira

Casada / Vive com companheiro(a)

Separada / Divorciada

Viúva

---

03. Qual é o seu grau de escolaridade?

Ensino médio completo

Faculdade incompleta ou cursando

Faculdade completa

Pós-Graduação incompleta ou cursando

Pós-Graduação completa

---

04. Incluindo você, quantas pessoas moram na sua casa? \_\_\_\_\_ pessoa(s)

---

05. Incluindo você, quantas pessoas contribuem para a renda familiar? \_\_\_\_\_ pessoa(s)

---

06. Qual é aproximadamente sua renda familiar LÍQUIDA, isto é, a soma de rendimentos, já com descontos, de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas de sua casa?

Até R\$ 1.000,00

Entre R\$ 1.001,00 e 3.000,00

Entre R\$ 3.001,00 e 5.000,00

Entre R\$ 5.001,00 e 10.000,00

Mais de R\$ 10.000,00

Não sabe / Não quer responder

---

07. Informe o número de crianças que moram com você de acordo com a idade (PODE HAVER MAIS DE 1 OPÇÃO)

Nenhuma criança

Menor que 1 ano \_\_\_\_\_ criança (s)

De 1 a 5 anos \_\_\_\_\_ criança (s)

De 6 a 10 anos \_\_\_\_\_ criança (s)

De 11 a 14 anos \_\_\_\_\_ criança (s)

#### QUESTÕES SOBRE O TRABALHO

08. Qual função você exerce nesse hospital?

Enfermeira

Técnica de enfermagem

Auxiliar de enfermagem

---

09. Qual a sua unidade de trabalho nesse hospital atualmente? \_\_\_\_\_

---

10. Há quanto tempo você trabalha nessa função atual nesse hospital? \_\_\_\_ ANOS \_\_\_\_ MESES

11. Qual a sua carga horária semanal nesse hospital? _____ horas por semana
12. Há quanto tempo você trabalha nesse hospital? _____ ANOS _____ MESES
13. Há quanto tempo você trabalha no turno noturno atual nesse hospital? _____ ANOS _____ MESES
14. Qual o principal motivo que o levou a trabalhar à noite? <input type="checkbox"/> Imposição do serviço <input type="checkbox"/> Para conciliar com outro emprego <input type="checkbox"/> Para conciliar com o estudo <input type="checkbox"/> Para conciliar com o cuidado da casa e/ou filhos <input type="checkbox"/> Porque gosta <input type="checkbox"/> Para aumentar os rendimentos <input type="checkbox"/> Outro _____ <input type="checkbox"/> Não sabe / Não lembra
15. Na maior parte das vezes, qual a <b>PRIMEIRA ATIVIDADE</b> (NÃO CONSIDERAR O BANHO) que você costuma fazer após sair do trabalho noturno nesse hospital?  <input type="checkbox"/> Vai para casa ( <b>assinale a primeira atividade que faz assim que chega em casa</b> ): <input type="checkbox"/> Vai para casa dormir <input type="checkbox"/> Vai para casa descansar, mas não dorme <input type="checkbox"/> Vai para casa e faz tarefas domésticas <input type="checkbox"/> Outros _____  <input type="checkbox"/> Não vai para casa ( <b>assinale a primeira atividade que faz quando não vai para casa</b> ): <input type="checkbox"/> Vai fazer alguma atividade de lazer (ginástica, cinema, visita parentes, etc.) <input type="checkbox"/> Vai para outro emprego <input type="checkbox"/> Vai resolver algum assunto (pagamento, comprar coisas, etc.) <input type="checkbox"/> Vai fazer uma refeição <input type="checkbox"/> Outros _____  <input type="checkbox"/> Não sabe / não lembra
16. Você já trabalhou no turno noturno anteriormente (tanto em outras funções nesse hospital, como em outro emprego)? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Quanto tempo no total? _____ ANOS _____ MESES Há quanto tempo deixou esse trabalho noturno? _____ ANOS _____ MESES
17. Quanto tempo você gasta para ir de casa até o trabalho (nesse hospital), em média? _____ horas _____ minutos
18. Quanto tempo você gasta para voltar do trabalho (nesse hospital) para casa, em média? _____ horas _____ minutos
19. Nos últimos 12 meses ocorreu algum acidente durante o trabalho noturno nesse hospital? <input type="checkbox"/> Não (VÁ PARA QUESTÃO 22) <input type="checkbox"/> Sim
20. A que horas ocorreu o acidente? ( <b>SÓ PARA QUEM SOFREU ACIDENTE</b> ) (SE SOFREU VÁRIOS ACIDENTES FAVOR REFERIR-SE AO ÚLTIMO) _____ ; _____ horas
21. Devido a esse último acidente, você teve que ficar afastada do trabalho? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, _____ dias
22. Em média, quanto tempo você dedica às atividades domésticas e familiares (considere atividades domésticas e familiares as atividades que envolvem a organização familiar, cuidado com os filhos ou crianças, como também cozinhar, lavar, passar, limpar a casa, fazer compras, etc)? Nos dias de trabalho noturno no hospital: _____ horas _____ minutos Entre os plantões noturnos no hospital: _____ horas _____ minutos Nos dias da sua folga: _____ horas _____ minutos

23. Além deste emprego, você possui outra atividade remunerada (PODE HAVER MAIS DE 1 OPÇÃO)?  
 Não (VÁ PARA QUESTÃO 29)  
 Sim, outra atividade não relacionada à assistência de enfermagem  
 Sim, na assistência de enfermagem

24. Se você possui outra(s) atividade(s) remunerada(s), indique o número de locais que trabalha (**SÓ PARA QUEM POSSUI OUTRA ATIVIDADE REMUNERADA**):  
 Em 1 local  
 Em 2 locais  
 Em 3 locais ou mais  
 Não quer responder

25. Qual sua carga horária de trabalho por semana nessa(s) outra(s) atividade(s) remunerada(s)?  
 \_\_\_\_\_ horas por semana

26. Há quanto tempo você trabalha em mais de um local? \_\_\_\_\_ ANOS \_\_\_\_\_ MESES

27. Quando você vem para o hospital, você vem direto de outro trabalho?  
 nunca     raramente     às vezes     muitas vezes     sempre

28. Quando você sai do hospital, você vai direto para outro trabalho?  
 nunca     raramente     às vezes     muitas vezes     sempre

29. No seu horário de "descanso" durante o plantão noturno nesse hospital, você diria que na maior parte das vezes:  
 Somente descansa (não consegue dormir)  
 Dorme. Se sim, quantas vezes por plantão? \_\_\_\_\_ vezes  
 Quanto tempo você dorme durante o plantão (tempo total)? \_\_\_\_\_ h \_\_\_\_\_ minutos  
 Não dorme, nem descansa  
 Não quer responder

30. Nos dias do plantão noturno nesse hospital, qual horário habitualmente você costuma jantar?  
 \_\_\_\_\_:\_\_\_\_\_ horário

31. Além do jantar, você costuma comer outras coisas durante o plantão (incluindo lanches, petiscos, bolos, chocolates, bolachas, sucos, iogurtes, refrigerantes, etc)?  
 Não  
 Sim. Em média, quantas vezes durante o plantão? \_\_\_\_\_ vezes

32. Suponha que a sua melhor capacidade para o trabalho tem um valor igual a 10 pontos. Assinale com X um número na escala de zero a dez, quantos pontos você daria para sua capacidade de trabalho atual.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

↓

Estou incapaz para o trabalho

↓

Estou na minha melhor capacidade para o trabalho

33. Como você classificaria sua capacidade atual para o trabalho em relação às **exigências físicas** do seu trabalho? (por exemplo, fazer esforço físico com partes do corpo)

Muito boa  
 Boa  
 Moderada  
 Baixa  
 Muito baixa

<p>34. Como você classificaria sua capacidade atual para o trabalho em relação às <b>exigências mentais</b> de seu trabalho? (por exemplo, interpretar fatos, resolver problemas, decidir a melhor forma de fazer)</p> <p><input type="checkbox"/> Muito boa <input type="checkbox"/> Boa <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Baixa <input type="checkbox"/> Muito baixa</p>
<p>35. Sua lesão ou doença é um impedimento para seu trabalho atual? (você pode marcar mais de uma resposta nesta pergunta)</p> <p><input type="checkbox"/> Não há impedimento / eu não tenho doenças <input type="checkbox"/> Eu sou capaz de fazer meu trabalho, mas ele me causa alguns sintomas <input type="checkbox"/> Algumas vezes preciso diminuir meu ritmo de trabalho ou mudar meus métodos de trabalho <input type="checkbox"/> Frequentemente preciso diminuir meu ritmo de trabalho ou mudar meus métodos de trabalho <input type="checkbox"/> Por causa de minha doença sinto-me capaz de trabalhar apenas em tempo parcial <input type="checkbox"/> Na minha opinião estou totalmente incapacitado para trabalhar</p>
<p>36. Quantos dias inteiros você esteve fora do trabalho devido a problema de saúde, consulta médica ou para fazer exame durante os últimos doze meses?</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> Até 9 dias <input type="checkbox"/> De 10 a 24 dias <input type="checkbox"/> De 25 a 99 dias <input type="checkbox"/> De 100 a 365 dias</p>
<p>37. Considerando sua saúde, você acha que será capaz de daqui a 2 anos fazer seu trabalho atual?</p> <p><input type="checkbox"/> É improvável <input type="checkbox"/> Não estou muito certo <input type="checkbox"/> Bastante provável</p>
<p>38. Recentemente você tem conseguido apreciar suas atividades diárias?</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Quase sempre <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca</p>
<p>39. Recentemente você tem-se sentido ativo e alerta?</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre <input type="checkbox"/> Quase sempre <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca</p>
<p>40. Recentemente você tem se sentido cheio de esperança para o futuro?</p> <p><input type="checkbox"/> Continuamente <input type="checkbox"/> Quase sempre <input type="checkbox"/> Às vezes <input type="checkbox"/> Raramente <input type="checkbox"/> Nunca</p>

Diagnóstico  
médico  
Em  
minha  
opinião

41. **Na sua opinião, quais das lesões por acidentes ou doenças, citadas abaixo, você possui atualmente. Marque também aquelas que foram confirmadas pelo médico que você possui atualmente.**

Em  
minha  
opinião      Diagnóstico  
médico

01	Lesão nas costas		
02	Lesão nos braços / mãos		
03	Lesão nas pernas / pés		
04	Lesão em outras partes do corpo. Onde? Que tipo de lesão?		
05	Doença da parte superior das costas ou região do pescoço, com dores frequentes.		
06	Doença na parte inferior das costas com dores frequentes		
07	Dor nas costas que se irradia para perna (ciática)		
08	Doença musculoesquelética afetando os membros (braços e pernas) com dores frequentes		
09	Artrite reumatóide		
10	Outra doença musculoesquelética. Qual? _____		
11	Hipertensão arterial (pressão alta)		
12	Doença coronariana, dor no peito durante exercício (angina pectoris)		
13	Infarto do miocárdio, trombose coronariana		
14	Insuficiência cardíaca		
15	Outra doença cardiovascular. Qual? _____		
16	Infecções repetidas do trato respiratório (incluindo sinusite aguda, amigdalite, bronquite aguda)		
17	Bronquite crônica		
18	Sinusite crônica		
19	Asma		
20	Enfisema		
21	Tuberculose pulmonar		
22	Outra doença respiratória. Qual? _____		
23	Distúrbio emocional severo (exemplo, depressão severa)		
24	Distúrbio emocional leve (exemplo, depressão leve, tensão, ansiedade, insônia)		

25	Problema ou diminuição da audição		
26	Doença ou lesão da visão (não assinalar se apenas usa óculos e/ou lentes de contato de grau)		
27	Doença neurológica (acidente vascular cerebral ou "derrame", neuralgia, enxaqueca, epilepsia)		
28	Outra doença neurológica ou dos órgãos dos sentidos. Qual? _____		
29	Pedras ou doenças da vesícula biliar		
30	Doença do pâncreas ou do fígado		
31	Úlcera gástrica ou duodenal		
32	Gastrite ou irritação duodenal		
33	Colite ou irritação do cólon		
34	Outra doença digestiva. Qual? _____		
35	Infecção das vias urinárias		
36	Doença dos rins		
37	Doença dos genitais e aparelho reprodutor (exemplo, problema nas trompas ou ovários, ou na próstata)		
38	Outra doença geniturinária. Qual? _____		
39	Alergia, eczema		
40	Outra erupção. Qual? _____		
41	Outra doença na pele. Qual? _____		
42	Tumor benigno		
43	Tumor maligno (câncer). Onde? _____		
44	Obesidade		
45	Diabetes		
46	Bócio ou outra doença da tireóide		
47	Outra doença endócrina ou metabólica. Qual? _____		
48	Anemia		
49	Outra doença do sangue. Qual? _____		
50	Defeito de nascimento. Qual? _____		
51	Outro problema ou doença. Qual? _____		

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL/HABITUAL.

Para responder as questões lembre que:

- **Atividades físicas VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.
- **Atividades físicas MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

<p>51. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b>, como, por exemplo, correr, fazer ginástica/musculação, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar bastante ou aumente MUITO sua respiração ou batimentos do coração.</p> <p>_____ Dias por SEMANA</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhum</p>
<p>52. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b>, quanto tempo, no total, você gasta fazendo essas atividades <b>por dia</b>?</p> <p>_____ minutos</p> <p><input type="checkbox"/> Não faço atividades vigorosas</p>
<p>53. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b>, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica/musculação leve, jogar vôlei, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos em casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumente MODERADAMENTE sua respiração ou batimentos do coração (<b>por favor, não inclua caminhada</b>)</p> <p>_____ Dias por SEMANA</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhum</p>
<p>54. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b>, quanto tempo, no total, você gasta fazendo essas atividades <b>por dia</b>?</p> <p>_____ minutos</p> <p><input type="checkbox"/> Não faço atividades moderadas</p>
<p>55. Em quantos dias de uma semana normal, você caminha <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b> 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?</p> <p>_____ Dias por SEMANA</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhum</p>
<p>56. Nos dias em que você caminha <b>por pelo menos 10 minutos seguidos</b>, quanto tempo, no total, você gasta caminhando <b>por dia</b>?</p> <p>_____ minutos</p> <p><input type="checkbox"/> Não faço caminhadas</p>
<p>57. Quanto tempo no total, você gasta sentado no dia que realiza <b>o plantão noturno, incluindo o tempo que está trabalhando à noite</b>?</p> <p>_____ horas _____ minutos/dia</p>
<p>58. Quanto tempo no total, você gasta sentado durante o dia após <b>o seu plantão noturno</b>?</p> <p>_____ horas _____ minutos/dia</p>
<p>59. Quanto tempo no total, você gasta sentado durante <b>o seu dia de folga</b>?</p> <p>_____ horas _____ minutos/dia</p>

**QUESTÕES SOBRE O SONO****NOS DIAS APÓS O PLANTÃO NOTURNO NO HOSPITAL**

60. Vou para cama às \_\_\_\_:\_\_\_\_.

Algumas pessoas permanecem algum tempo acordadas depois de se deitar

61. Às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas estou pronta para ir dormir (vai para cama, mas ainda não dorme pois fica assistindo TV, lendo livro, fica no telefone, etc).

62. Necessito de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos para adormecer (depois que decide dormir, qual o tempo que demora para pegar no sono).

63. Acordo às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas.

64. Depois de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos me levanto.

65. Você usa despertador para acordar nos dias de plantão noturno no hospital?

Sim  Não

66. Se respondeu "SIM", você acorda regularmente antes do alarme tocar?

Sim  Não

**NAS NOITES ENTRE OS PLANTÕES NOTURNOS NO HOSPITAL**

67. Vou para cama às \_\_\_\_:\_\_\_\_.

Algumas pessoas permanecem algum tempo acordadas depois de se deitar

68. Às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas estou pronta para ir dormir (vai para cama, mas ainda não dorme pois fica assistindo TV, lendo livro, fica no telefone, etc).

69. Necessito de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos para adormecer (depois que decide dormir, qual o tempo que demora para pegar no sono).

70. Acordo às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas.

71. Depois de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos me levanto.

72. Você usa despertador para acordar após dormir a noite entre os plantões noturnos?

Sim  Não

73. Se respondeu "SIM", você acorda regularmente antes do alarme tocar?

Sim  Não

**NAS NOITES DE FOLGA NO HOSPITAL**

74. Vou para cama às \_\_\_\_:\_\_\_\_.

Algumas pessoas permanecem algum tempo acordadas depois de se deitar

75. Às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas estou pronta para ir dormir (vai para cama, mas ainda não dorme pois fica assistindo TV, lendo livro, fica no telefone, etc).

76. Necessito de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos para adormecer (depois que decide dormir, qual o tempo que demora para pegar no sono).

77. Acordo às \_\_\_\_:\_\_\_\_ horas.

78. Depois de \_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos me levanto.

79. Você usa despertador para acordar após dormir nas noites de folga do hospital?

Sim  Não

80. Se respondeu "SIM", você acorda regularmente antes do alarme tocar?

Sim  Não

81. Há alguma razão pela qual você não pode escolher seus horários de sono nos dias de folga?

Criança  Animal doméstico  Hobbies  Curso/Aula

Outro motivo, qual? \_\_\_\_\_

100. Sentir dores  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

101. Outra razão. Por favor, descreva: \_\_\_\_\_

---

102. Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão, durante o mês passado?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

103. Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?  
 (0) Muito boa (1) Boa  
 (2) Ruim (3) Muito ruim

104. Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

105. Qual(is)? \_\_\_\_\_

106. Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

---

107. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?  
 (0) Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo  
 (1) Indisposição e falta de entusiasmo pequenas  
 (2) Indisposição e falta de entusiasmo moderadas  
 (3) Muita indisposição e falta de entusiasmo

---

108. Para você, o sono é:  
 Um prazer  Uma necessidade  Outro – Qual? \_\_\_\_\_

---

109. Você cochila?  
 Não  Sim

---

110. Caso Sim – Você cochila intencionalmente, ou seja, por que quer cochilar?  
 Não  Sim

---

111. Para você, cochilar é:  
 Um prazer  Uma necessidade  Outro – Qual? \_\_\_\_\_

**MEDIDAS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL**

117. Massa corporal: _____ kg	118. Estatura: _____ metros
119. Circunferência da cintura: _____ cm	120. Circunferência do quadril: _____ cm
121. Circunferência cervical: _____ cm	

**Obrigada pela sua participação,**

**Equipe de pesquisa**

## ANEXO 3 - Instrumento de coleta de dados após término de fase

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – Término de fase



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública  
Av. Dr. Arnaldo, 715 – CEP 01246-904 – São Paulo  
coep@fsp.usp.br

**PESQUISA: “EFEITO DA MELATONINA NO SONO E NO METABOLISMO DE TRABALHADORAS NOTURNAS COM EXCESSO DE PESO”**

Código da participante

#### QUESTÕES SOBRE O TRABALHO

1. No seu horário de “descanso” durante o plantão noturno nesse hospital, você diria que na maior parte das vezes:

Somente descansa (não consegue dormir)

Dorme. Se sim, quantas vezes por plantão? \_\_\_\_ vezes  
Quanto tempo você dorme durante o plantão (tempo total)? \_\_\_\_h \_\_\_\_ minutos

Não dorme, nem descansa

Não quer responder

2. Nos dias do plantão noturno nesse hospital, qual horário habitualmente você costuma jantar?  
\_\_\_\_:\_\_\_\_ horário

3. Além do jantar, você costuma comer outras coisas durante o plantão (incluindo lanches, petiscos, bolos, chocolates, bolachas, sucos, iogurtes, refrigerantes, etc)?

Não

Sim. Em média, quantas vezes durante o plantão? \_\_\_\_ vezes

4. Suponha que a sua melhor capacidade para o trabalho tem um valor igual a 10 pontos. Assinale com X um número na escala de zero a dez, quantos pontos você daria para sua capacidade de trabalho atual.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Estou incapaz  
para o trabalho

Estou na minha melhor  
capacidade para o trabalho

5. Como você classificaria sua capacidade atual para o trabalho em relação às **exigências físicas** do seu trabalho? (por exemplo, fazer esforço físico com partes do corpo)

- Muito boa
- Boa
- Moderada
- Baixa
- Muito baixa

6. Como você classificaria sua capacidade atual para o trabalho em relação às **exigências mentais** de seu trabalho? (por exemplo, interpretar fatos, resolver problemas, decidir a melhor forma de fazer)

- Muito boa
- Boa
- Moderada
- Baixa
- Muito baixa

<p>7. Sua lesão ou doença é um impedimento para seu trabalho atual? (você pode marcar mais de uma resposta nesta pergunta)</p> <p><input type="checkbox"/> Não há impedimento / eu não tenho doenças</p> <p><input type="checkbox"/> Eu sou capaz de fazer meu trabalho, mas ele me causa alguns sintomas</p> <p><input type="checkbox"/> Algumas vezes preciso diminuir meu ritmo de trabalho ou mudar meus métodos de trabalho</p> <p><input type="checkbox"/> Frequentemente preciso diminuir meu ritmo de trabalho ou mudar meus métodos de trabalho</p> <p><input type="checkbox"/> Por causa de minha doença sinto-me capaz de trabalhar apenas em tempo parcial</p> <p><input type="checkbox"/> Na minha opinião estou totalmente incapacitado para trabalhar</p>
<p>8. Quantos dias inteiros você esteve fora do trabalho devido a problema de saúde, consulta médica ou para fazer exame durante os últimos três meses?</p> <p><input type="checkbox"/> Nenhum</p> <p><input type="checkbox"/> Até 9 dias</p> <p><input type="checkbox"/> De 10 a 24 dias</p> <p><input type="checkbox"/> De 25 a 99 dias</p> <p><input type="checkbox"/> De 100 a 365 dias</p>
<p>9. Considerando sua saúde, você acha que será capaz de daqui a 2 anos fazer seu trabalho atual?</p> <p><input type="checkbox"/> É improvável</p> <p><input type="checkbox"/> Não estou muito certo</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante provável</p>
<p>10. Recentemente você tem conseguido apreciar suas atividades diárias?</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Quase sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Às vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p>
<p>11. Recentemente você tem-se sentido ativo e alerta?</p> <p><input type="checkbox"/> Sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Quase sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Às vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p>
<p>12. Recentemente você tem se sentido cheio de esperança para o futuro?</p> <p><input type="checkbox"/> Continuamente</p> <p><input type="checkbox"/> Quase sempre</p> <p><input type="checkbox"/> Às vezes</p> <p><input type="checkbox"/> Raramente</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p>

Diagnóstico  
médico  
Em  
minha  
opinião

13. Na sua opinião, quais das lesões por acidentes ou doenças, citadas abaixo, **você possui atualmente**. Marque também aquelas que foram **confirmadas pelo médico que você possui atualmente**.

Em  
minha  
opinião      Diagnóstico  
médico

01	Lesão nas costas		
02	Lesão nos braços / mãos		
03	Lesão nas pernas / pés		
04	Lesão em outras partes do corpo. Onde? Que tipo de lesão?		
05	Doença da parte superior das costas ou região do pescoço, com dores frequentes.		
06	Doença na parte inferior das costas com dores frequentes		
07	Dor nas costas que se irradia para perna (ciática)		
08	Doença musculoesquelética afetando os membros (braços e pernas) com dores frequentes		
09	Artrite reumatóide		
10	Outra doença musculoesquelética. Qual? _____		
11	Hipertensão arterial (pressão alta)		
12	Doença coronariana, dor no peito durante exercício (angina pectoris)		
13	Infarto do miocárdio, trombose coronariana		
14	Insuficiência cardíaca		
15	Outra doença cardiovascular. Qual? _____		
16	Infecções repetidas do trato respiratório (incluindo sinusite aguda, amigdalite, bronquite aguda)		
17	Bronquite crônica		
18	Sinusite crônica		
19	Asma		
20	Enfisema		
21	Tuberculose pulmonar		
22	Outra doença respiratória. Qual? _____		
23	Distúrbio emocional severo (exemplo, depressão severa)		
24	Distúrbio emocional leve (exemplo, depressão leve, tensão, ansiedade, insônia)		

25	Problema ou diminuição da audição		
26	Doença ou lesão da visão (não assinalar se apenas usa óculos e/ou lentes de contato de grau)		
27	Doença neurológica (acidente vascular cerebral ou "derrame", neuralgia, enxaqueca, epilepsia)		
28	Outra doença neurológica ou dos órgãos dos sentidos. Qual? _____		
29	Pedras ou doenças da vesícula biliar		
30	Doença do pâncreas ou do fígado		
31	Úlcera gástrica ou duodenal		
32	Gastrite ou irritação duodenal		
33	Colite ou irritação do cólon		
34	Outra doença digestiva. Qual? _____		
35	Infecção das vias urinárias		
36	Doença dos rins		
37	Doença dos genitais e aparelho reprodutor (exemplo, problema nas trompas ou ovários, ou na próstata)		
38	Outra doença geniturinária. Qual? _____		
39	Alergia, eczema		
40	Outra erupção. Qual? _____		
41	Outra doença na pele. Qual? _____		
42	Tumor benigno		
43	Tumor maligno (câncer). Onde? _____		
44	Obesidade		
45	Diabetes		
46	Bócio ou outra doença da tireóide		
47	Outra doença endócrina ou metabólica. Qual? _____		
48	Anemia		
49	Outra doença do sangue. Qual? _____		
50	Defeito de nascimento. Qual? _____		
51	Outro problema ou doença. Qual? _____		

**QUESTÕES SOBRE SAÚDE E ESTILO DE VIDA**

14. Você faz uso algum medicamento frequentemente?

- Sim. Qual(is)? \_\_\_\_\_  
 Não

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL/HABITUAL.

Para responder as questões lembre que:

- **Atividades físicas VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.
- **Atividades físicas MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

15. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS **por pelo menos 10 minutos seguidos**, como, por exemplo, correr, fazer ginástica/musculação, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar bastante ou aumente MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

\_\_\_\_\_ Dias por SEMANA  
 Nenhum

16. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas **por pelo menos 10 minutos seguidos**, quanto tempo, no total, você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

\_\_\_\_\_ minutos  
 Não faço atividades vigorosas

17. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades MODERADAS **por pelo menos 10 minutos seguidos**, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica/musculação leve, jogar vôlei, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos em casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumente MODERADAMENTE sua respiração ou batimentos do coração (**por favor, não inclua caminhada**)

\_\_\_\_\_ Dias por SEMANA  
 Nenhum

18. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas **por pelo menos 10 minutos seguidos**, quanto tempo, no total, você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

\_\_\_\_\_ minutos  
 Não faço atividades moderadas

19. Em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos seguidos** 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

20. Nos dias em que você caminha **por pelo menos 10 minutos seguidos**, quanto tempo, no total, você gasta caminhando **por dia**?

\_\_\_\_\_ minutos  
 Não faço caminhadas

21. Quanto tempo no total, você gasta sentado no dia que realiza o **plantão noturno, incluindo o tempo que está trabalhando à noite**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos/dia

22. Quanto tempo no total, você gasta sentado durante o dia após o **seu plantão noturno**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos/dia

23. Quanto tempo no total, você gasta sentado durante o seu dia de folga?  
 \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos/dia

**QUESTÕES SOBRE O SONO**

Você vivenciou alguma das situações seguintes nos últimos 3 MESES?		Nunca	Raramente (Ocasionalmente)	Às vezes (Algumas vezes por mês)	Muitas vezes (1-2 vezes por semana)	Frequentemente (3-4 vezes por semana)	Sempre (5 ou mais vezes por semana)
24	Dificuldades para adormecer	0	1	2	3	4	5
25	Acordou diversas vezes e teve dificuldades para dormir	0	1	2	3	4	5
26	Acordou antes do necessário (despertar precoce)	0	1	2	3	4	5
27	Sono agitado / perturbado	0	1	2	3	4	5
28	Dificuldades para acordar	0	1	2	3	4	5
29	Sensação de estar exausto ao acordar	0	1	2	3	4	5
30	Sentiu-se cansado quando acordou	0	1	2	3	4	5

Para cada uma das questões seguintes escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

**DURANTE OS TRÊS ÚLTIMOS MESES, QUANTAS VEZES VOCÊ TEVE PROBLEMAS PARA DORMIR POR CAUSA DE:**

31. Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono:  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
32. Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo:  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
33. Levantar-se para ir ao banheiro:  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
34. Ter dificuldade para respirar:  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
35. Tossir ou roncar muito alto:  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
36. Sentir muito frio  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
37. Sentir muito calor  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
38. Ter sonhos ruins ou pesadelos  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais
39. Sentir dores  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

40. Outra razão. Por favor, descreva:

---

41. Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão, durante o mês passado?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

42. Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?  
 (0) Muito boa (1) Boa  
 (2) Ruim (3) Muito ruim

43. Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

44. Qual(is)? \_\_\_\_\_

45. Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?  
 (0) Nenhuma vez (1) Menos de uma vez por semana  
 (2) Uma ou duas vezes por semana (3) Três vezes por semana ou mais

---

46. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?  
 (0) Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo  
 (1) Indisposição e falta de entusiasmo pequenas  
 (2) Indisposição e falta de entusiasmo moderadas  
 (3) Muita indisposição e falta de entusiasmo

**47. Após essa 1ª fase da pesquisa/intervenção, assinale como você se sentiu em relação aos seguintes aspectos:**

Aspectos	Melhorou	Piorou	Não modificou / Indiferente
Qualidade do sono			
Hábitos alimentares			
TPM			
Ansiedade			
Humor			
Disposição física			
Disposição mental			

**48. Durante esse primeiro período da intervenção, há algum aspecto ou observação que você queira comentar sobre o uso da melatonina/placebo?**

---



---



---



---



---



---



**ANEXO 4 - Parecer do CEP da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de  
São Paulo - FSP-USP**

**USP - FACULDADE DE SAÚDE  
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FSP/USP**



Continuação do Parecer: 2.450.882

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1016199.pdf	20/10/2017 17:55:14		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.pdf	20/10/2017 17:53:39	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Outros	Procedimentos_para_coleta_de_dados.pdf	20/10/2017 17:52:02	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_ECM.pdf	20/10/2017 17:51:20	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECM.pdf	18/10/2017 21:09:13	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Documentos_CEP_ECM.pdf	18/10/2017 21:08:51	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 20 de Dezembro de 2017

Assinado por:

**Maria Regina Alves Cardoso  
(Coordenador)**

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE  
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE  
DE SÃO PAULO - FSP/USP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso

**Pesquisador:** ELAINE CRISTINA MARQUEZE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 79452217.6.0000.5421

**Instituição Proponente:** Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.450.682

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um ensaio clínico duplo cego a ser realizado em Hospital da rede privada de saúde com profissionais de enfermagem que trabalham à noite em turnos de 12X 36.

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo da pesquisa é o de avaliar os efeitos da melatonina sintética nas variáveis antropométricas, nos aspectos de sono, hormonais, fisiológicos e bioquímicos de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos mínimos, já que a melatonina é um hormônio naturalmente produzido pelo organismo, e o uso da melatonina sintética não altera a produção endógena. Há também o desconforto da coleta de sangue. Benefícios presentes e descritos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é bem apresentado e fundamentado. Metodologia bem desenhada.

Sem problemas éticos

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresentados e adequados

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

## ANEXO 5 - Parecer do CEP do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso

**Pesquisador:** ELAINE CRISTINA MARQUEZE

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 79452217.6.3001.0070

**Instituição Proponente:** HOSPITAL ALEMAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.489.636

#### Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da melatonina nas variáveis antropométricas, nos aspectos de sono, hormonais, fisiológicos e bioquímicos de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas. Será realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, do tipo crossover com mulheres profissionais de enfermagem, que trabalham apenas em turnos noturnos fixos, no sistema

de 12x36 horas (12 horas de trabalho noturno e 36 horas de folga), no município de São Paulo/SP. Dentre as aptas a participarem do estudo e que aceitarem participar voluntariamente, será realizada uma randomização estratificada pelo índice de massa corporal (1º estrato com IMC de 25 a 29,9kg/m<sup>2</sup>; 2º estrato com IMC 30 a 40kg/m<sup>2</sup>). Dentro de cada estrato, serão randomizadas as participantes do grupo de intervenção e do grupo de

controle da primeira etapa do estudo, com duração de três meses. Posteriormente, será realizada a segunda etapa do estudo (três meses de duração), em que as que foram intervenção na primeira etapa, serão controle na segunda etapa, e vice-versa. Os estratos serão pareados pela faixa etária e função atual de trabalho no hospital. A intervenção consiste no uso da melatonina (dose de 3 mg) somente nos dias de folgas das enfermeiras, ou seja, nos dias que as mesmas realizarem o sono durante a noite. Nos dias de trabalho noturno, a melatonina não será administrada pelas participantes. O grupo-controle será orientado a fazer uso de um comprimido idêntico a melatonina, mas esse será placebo, recebendo as mesmas orientações de uso do grupo

Endereço: Rua João Julião, 331

Bairro: Paraisópolis

CEP: 01.323-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3549-0863

Fax: (11)3549-0862

E-mail: cep@naoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 2.489.636

intervenção. Por se tratar de um estudo duplo cego, nem as participantes, nem a pesquisadora responsável, saberão quando estarão fazendo parte do grupo intervenção ou do grupo controle. Tendo como referência para cálculo da amostra a realização do teste de comparação de duas médias (amostras relacionadas), um nível de significância de 5% (err prob=0,05), efetividade de 0,3 nos aspectos metabólicos e de sono avaliados e o tamanho mínimo para uma força amostral de 80%, a amostra calculada foi de 70 pessoas. Considerando uma perda de 12%, a amostra será composta por 80 pessoas, sendo 20 em cada grupo (força amostral de 85%). Será utilizado o teste de comparação de duas médias (amostras relacionadas) das variáveis metabólicas e de sono, antes e após intervenção e também para testar a diferença das médias entre os grupos controle e o grupos intervenção. E o teste de proporções para comparar os dois grupos. Em todos os testes será considerado significativo o valor de "p" menor que 0,05. Para as análises estatísticas serão utilizados os programas Statistica 12.0 e STATA 12.0 (Stata corp, Texas, USA).

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar os efeitos da melatonina nas variáveis antropométricas de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar os efeitos da melatonina nos aspectos de sono, hormonais, fisiológicos e bioquímicos de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O presente estudo oferece riscos mínimos à saúde dos participantes, uma vez que a melatonina é um hormônio naturalmente produzido pelo organismo, e o uso da melatonina sintética não altera a produção endógena (Cipolla-Neto et al., 2014). A melatonina pode ser considerada um indutor de sono leve, porém, na dose e horário utilizados no estudo, não se esperam efeitos colaterais na dosagem utilizada no presente estudo (Campos, 2004). Estudos recentes têm demonstrado que a melatonina regula aspectos que influenciam o metabolismo energético, as lipidemias, o peso corporal e o sono; bem como, que o uso da melatonina não está associado a reações adversas ou toxicidade (Medeiros, 2005).

**Benefícios:**

A prevalência de excesso de peso é elevada, sendo essa ainda maior entre os trabalhadores em

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@naoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 2.489.636

tornos e noturno. Além das comorbidades associadas ao excesso de peso, que possuem um elevado custo de tratamento, a obesidade per se, acarreta inúmeros prejuízos, desde efeitos deletérios à saúde física e sono, como também danos psicossociais e elevado custo médico. Diversos são os tratamentos medicamentosos para o tratamento do excesso de peso, no entanto, esses possuem efeitos colaterais adversos, e nem sempre com resultados satisfatórios. A contribuição científica deste estudo está em avaliar os efeitos do uso da melatonina no metabolismo e no sono de pessoas com excesso de peso e que trabalham em turno noturno, em situação real de vida, apresentando novas evidências, uma vez que nunca foi realizado estudo semelhante no meio científico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

"Será realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, do tipo crossover (Gordis, 2010), para avaliar a efetividade da melatonina nos aspectos metabólicos e de sono de trabalhadoras com excesso de peso que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória encontram-se de acordo.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Alemão Oswaldo Cruz de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO deste Projeto de Pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

"Lembramos que os pesquisadores deverão enviar relatórios semestrais e relatório final ao CEP/HAOC, via Plataforma Brasil.

"O CEP deverá ser informado sobre qualquer "alteração", "emenda" e sobre quaisquer eventos adversos relacionados ao projeto.

"Cabe ao CEP revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@haoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 2.489.636

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1057150.pdf	07/02/2018 12:41:34		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_sobre_armazenamento_mat_erial_biologico.pdf	07/02/2018 12:18:28	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CEP_HAOC_Respostas_pendencias2.docx	07/02/2018 12:15:13	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECM3.pdf	07/02/2018 12:14:42	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_Prof_Cipolla.pdf	01/02/2018 15:39:28	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Cronograma	Cronograma_execucao2.pdf	01/02/2018 15:37:51	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Procedimentos_coleta_dados2.pdf	01/02/2018 15:37:14	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Elaine_Marqueze 2.pdf	01/02/2018 15:36:27	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso.pdf	20/12/2017 15:39:28	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dec_Vinculo.pdf	20/12/2017 15:38:32	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Dec_divulgacao_resultados.pdf	20/12/2017 15:38:13	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Curriculo.pdf	20/12/2017 15:36:33	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Criterio_encerramento.pdf	20/12/2017 15:36:13	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaAnuenciaProjetoMelatonina.pdf	20/12/2017 15:35:49	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Outros	Procedimentos_para_coleta_de_dados.pdf	20/10/2017 17:52:02	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_ECM.pdf	20/10/2017 17:51:20	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECM.pdf	18/10/2017 21:09:13	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Documentos_CEP_ECM.pdf	18/10/2017 21:08:51	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@haoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 2.489.636

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 07 de Fevereiro de 2018

---

**Assinado por:**

**João Carlos Campagnari**  
(Coordenador)

Endereço: Rua João Julião, 331

Bairro: Paraisópolis

CEP: 01.323-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3549-0863

Fax: (11)3549-0862

E-mail: cep@haoc.com.br

## ANEXO 6 - Parecer do CEP do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - Prorrogação

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso

**Pesquisador:** ELAINE CRISTINA MARQUEZE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 79452217.6.3001.0070

**Instituição Proponente:** HOSPITAL ALEMAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.079.085

#### Apresentação do Projeto:

Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da melatonina nas variáveis antropométricas, nos aspectos de sono, hormonais, fisiológicos e bioquímicos de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas. Será realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, do tipo crossover com mulheres profissionais de enfermagem, que trabalham apenas em turnos noturnos fixos, no sistema

de 12x36 horas (12 horas de trabalho noturno e 36 horas de folga), no município de São Paulo/SP. Dentre as aptas a participarem do estudo e que aceitarem participar voluntariamente, será realizada uma randomização estratificada pelo índice de massa corporal (1o estrato com IMC de 25 a 29,9kg/m<sup>2</sup>; 2o estrato com IMC 30 a 40kg/m<sup>2</sup>). Dentro de cada estrato, serão randomizadas as participantes do grupo de intervenção e do grupo de controle da primeira etapa do estudo, com duração de três meses. Posteriormente, será realizada a segunda etapa do estudo (três meses de duração), em que as que foram intervenção na primeira etapa, serão controle na segunda etapa, e vice-versa. Os estratos serão pareados pela faixa etária e função atual de trabalho no hospital. A intervenção consiste no uso da melatonina (dose de 3 mg) somente nos dias de folgas das enfermeiras, ou seja, nos dias que as mesmas realizarem o sono durante a noite. Nos dias de trabalho noturno, a melatonina não será administrada pelas participantes. O grupo-controle será orientado a fazer uso de um comprimido idêntico a melatonina, mas esse será placebo, recebendo

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@naoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 3.079.085

as mesmas orientações de uso do grupo

intervenção. Por se tratar de um estudo duplo cego, nem as participantes, nem a pesquisadora responsável, saberão quando estarão fazendo parte do grupo intervenção ou do grupo controle. Tendo como referência para cálculo da amostra a realização do teste de comparação de duas médias (amostras relacionadas), um nível de significância de 5% (err prob=0,05), efetividade de 0,3 nos aspectos metabólicos e de sono avaliados e o tamanho mínimo para uma força amostral de 80%, a amostra calculada foi de 70 pessoas. Considerando uma perda de 12%, a amostra será composta por 80 pessoas, sendo 20 em cada grupo (força amostral de 85%). Será utilizado o teste de comparação de duas médias (amostras relacionadas) das variáveis metabólicas e de sono, antes e após intervenção e também para testar a diferença das médias entre os grupos controle e o grupos intervenção. E o teste de proporções para comparar os dois grupos. Em todos os testes será considerado significativo o valor de "p" menor que 0,05. Para as análises estatísticas serão utilizados os programas Statistica 12.0 e STATA 12.0 (Stata corp, Texas, USA).

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos da melatonina nas variáveis antropométricas de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas.

Objetivo Secundário:

Avaliar os efeitos da melatonina nos aspectos de sono, hormonais, fisiológicos e bioquímicos de trabalhadoras sobrepesas e obesas que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo oferece riscos mínimos à saúde dos participantes, uma vez que a melatonina é um hormônio naturalmente produzido pelo organismo, e o uso da melatonina sintética não altera a produção endógena (Cipolla-Neto et al., 2014). A melatonina pode ser considerada um indutor de sono leve, porém, na dose e horário utilizados no estudo, não se esperam efeitos colaterais na dosagem utilizada no presente estudo (Campos, 2004). Estudos recentes têm demonstrado que a melatonina regula aspectos que influenciam o metabolismo energético, as lipidemias, o peso corporal e o sono; bem como, que o uso da melatonina não está associado a reações adversas ou toxicidade (Medeiros, 2005).

Benefícios:

Endereço: Rua João Julião, 331	CEP: 01.323-903
Bairro: Paraíso	Município: SAO PAULO
UF: SP	Telefone: (11)3549-0863
Fax: (11)3549-0862	E-mail: cep@haoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 3.079.085

A prevalência de excesso de peso é elevada, sendo essa ainda maior entre os trabalhadores em turnos e noturno. Além das comorbidades associadas ao excesso de peso, que possuem um elevado custo de tratamento, a obesidade per se, acarreta inúmeros prejuízos, desde efeitos deletérios à saúde física e sono, como também danos psicossociais e elevado custo médico. Diversos são os tratamentos medicamentosos para o tratamento do excesso de peso, no entanto, esses possuem efeitos colaterais adversos, e nem sempre com resultados satisfatórios. A contribuição científica deste estudo está em avaliar os efeitos do uso da melatonina no metabolismo e no sono de pessoas com excesso de peso e que trabalham em turno noturno, em situação real de vida, apresentando novas evidências, uma vez que nunca foi realizado estudo semelhante no meio científico.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

"Será realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego, do tipo crossover (Gordis, 2010), para avaliar a efetividade da melatonina nos aspectos metabólicos e de sono de trabalhadoras com excesso de peso que trabalham em turnos noturnos fixos de 12x36 horas".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

adequados, TCLE detalhado e de fácil compreensão.

Apresentação de novo cronograma :Projeto de pesquisa: Efeito da melatonina no sono e no metabolismo de trabalhadoras noturnas com excesso de peso

Pesquisador(a) Principal: Elaine Cristina Marqueze

Pesquisador(a) Responsável - HAOC: Ellen Maria Hagopian

Identificação da Etapa

Início (mm/aaaa)

Término (mm/aaaa)

Submissão ao CEP

10/2017

02/2018

Início da Coleta de Dados/HAOC

02/2018

06/2109

Análise dos Dados

09/2018

06/2019

Conclusão do Estudo

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@haoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 3.079.085

06/2019

06/2019

Fonte: Plataforma Brasil

Atenciosamente,

Profa. Dra. Elaine Cristina Marqueze

Pesquisadora Principal

Faculdade de Saúde Pública da USP

São Paulo, 29 de outubro de 2018.

Justificativas :São Paulo, 29 de outubro de 2018. Justificativa do novo cronograma junto ao CONEP

O estudo está em andamento, mas infelizmente, ainda não foi possível concluí-lo, sendo os problemas descritos a seguir. A lista das colaboradoras nos foi fornecida pelo hospital no final de 02/2018, a qual continha as informações necessárias para iniciar o campo. Por uma solicitação da coordenação do hospital, a apresentação do projeto de pesquisa às colaboradoras não pode ser realizada via uma palestra para todas, conforme previsto no projeto inicial. A apresentação teve que ocorrer em cada setor, somente no horário das 01:30h às 05:00h, para não atrapalhá-las em seu trabalho (de 02 a 04/2018). Cada setor visitado tinha em torno de duas/três colaboradoras e o tempo médio de cada apresentação foi de 40 minutos. Um total de 238 colaboradoras foram abordadas, dessas 149 (62,6%) não puderam participar do estudo devido aos critérios de inclusão e exclusão, 29 (12,2%) não tiveram interesse em participar, 3 (1,3%) iniciaram o estudo mas desistiram, 27 (11,3%) iniciaram o estudo até esse momento, e 30 (12,6%) aceitaram participar do estudo. Devido ao período de férias das colaboradoras, a participação dessas 30 colaboradoras ocorrerá da seguinte maneira: 5 em Junho/2018, 4 em Julho/2018, 9 em Agosto/2018, 8 em Outubro/2018 e 4 em Novembro/2018. Dessa forma, o final da coleta de dados será em 05/2019, uma vez que o protocolo de estudo tem a duração de seis meses.

Diante do exposto acima, justificamos a prorrogação da pesquisa com o objetivo de atingir o poder amostral conforme previsto no projeto, o que implicaria em continuar coletando dados, assim como realizar todas as etapas previstas, as quais sofreram atrasos devido às exigências impostas pelo local de coleta. Vale ressaltar ainda que a coleta durante a intervenção irá gerar maior volume de dados e, portanto, exigirá maior tempo de análise.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Elaine Cristina Marqueze

Pesquisadora Principal

Endereço: Rua João Julião, 331  
 Bairro: Paraisópolis CEP: 01.323-903  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@haoc.com.br

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO  
CRUZ - SP



Continuação do Parecer: 3.079.085

Faculdade de Saúde Pública da USP.

Consideradas pertinentes e adequadas

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências ou inadequações

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECM3.pdf	29/10/2018 16:49:33	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Elaine_Marqueze 2.pdf	29/10/2018 16:49:11	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Outros	NovoCronogramaHAOC.pdf	29/10/2018 16:18:05	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito
Outros	Justificativa.pdf	29/10/2018 16:16:30	ELAINE CRISTINA MARQUEZE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 12 de Dezembro de 2018

Assinado por:  
Edmir Felix da Silva Junior  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua João Julião, 331  
Bairro: Paraíso CEP: 01.323-903  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3549-0863 Fax: (11)3549-0862 E-mail: cep@haoc.com.br