



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ-UFPI
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO-CMRV
CURSO DE BACHARELADO EM
BIOMEDICINA

**O IMPACTO DO TRABALHO ROTATIVO E NOTURNO NO CONTEXTO DO
CÂNCER DE MAMA E DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA-PI

2019

LEONARDO FONTINELES DE LIMA

**O IMPACTO DO TRABALHO ROTATIVO E NOTURNO NO CONTEXTO DO
CÂNCER DE MAMA E DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Piauí, como requisito
obrigatório para obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Antonio Thomaz de Oliveira

PARNAÍBA - PI

2019

**O IMPACTO DO TRABALHO ROTATIVO E NOTURNO NO CONTEXTO DO
CÂNCER DE MAMA E DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal do Piauí, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

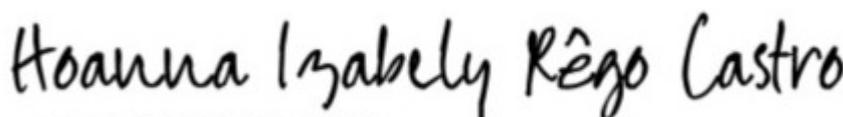
Aprovado em 10 de Dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA



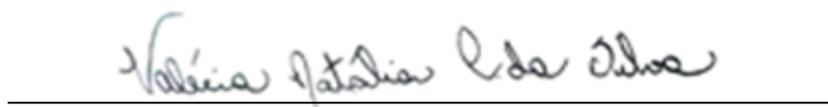
Prof.Me. Antonio Thomaz de Oliveira (Orientador)

Universidade Federal do Piauí



Me. Hoanna Izabely Rêgo Castro (Avaliadora)

Universidade Federal do Piauí



Me.Valécia Natalia Carvalho da Silva (Avaliadora)

Universidade Federal do Piauí

RESUMO

O ritmo circadiano é um sistema endógeno, regulado por mecanismos moleculares e alterado por condições exógenas, que regula nossa ritmicidade diária e controla funções metabólicas no corpo humano. Pesquisas apontam que disfunções no ritmo circadiano, como a que ocorre durante o trabalho rotativo ou por turno, pode favorecer o acúmulo de alterações genéticas associado à carcinogênese. No contexto da epidemia mundial do câncer, o câncer de mama e de próstata representam estado fixo entre os problemas de saúde pública em todo o mundo. Assim, a presente revisão tem o objetivo de verificar na literatura a relação entre o câncer e ao trabalho noturno e rotativo. Para isso, foi realizada uma pesquisa utilizando as bases de dados PUB MED, WEB OF SCIENCE, SCOPUS e LILACS, onde foram encontrados 649 estudos nos últimos 5 anos relacionados ao tema. Após passarem por alguns processos de exclusão, restaram apenas 23 estudos que correspondiam aos critérios da pesquisa. No presente trabalho foram analisados estudos de coorte, estudos de caso controle, estudos transversais e estudos experimentais, 15 desses estudos se tratavam de câncer de mama, 6 de câncer de próstata e 2 de ambos os cânceres. Foram destacados os enfermeiros como público principal das pesquisas. De acordo com os resultados desta revisão, foi sugerido que o trabalho noturno com interrupção do ritmo circadiano pode afetar e diminuir a síntese de melatonina, o que torna um fato preocupante visto que, níveis baixos de melatonina foi intimamente relacionada tanto ao câncer de mama quanto de próstata, e também foi classificada com importante função antitumoral. Outros possíveis fatores relacionados ao trabalho noturno e o câncer de mama é o encurtamento dos telômeros e hábitos de risco durante o período noturno. Diante dos possíveis riscos atribuídos a estes dois tipos cânceres, acredita-se que a cronoterapia e a suplementação a base melatonina seriam medidas importantes no processo de prevenção.

Palavras-chave: câncer de mama, câncer de próstata, trabalho noturno, ritmo circadiano.

ABSTRACT

The circadian rhythm is an endogenous system, regulated by molecular mechanisms and altered by exogenous conditions, that regulates our daily rhythmicity and controls metabolic functions in the human body. Research has shown that dysfunctions in circadian rhythm, such as during rotational or shift work, may favor the accumulation of genetic changes associated with carcinogenesis. In the context of the worldwide cancer epidemic, breast and prostate cancer represent a steady state among public health problems worldwide. Thus, the present review aims to verify in the literature the relationship between cancer and night and rotational work. For this, a research was conducted using the databases PUB MED, WEB OF SCIENCE, SCOPUS and LILACS, where were found 649 studies in the last 5 years related to the theme. After undergoing some exclusion processes, there were only 23 studies that met the search criteria. In the present study, cohort studies, case control studies, cross-sectional studies, and experimental studies were analyzed; 15 of these studies were breast cancer, 6 prostate cancer, and 2 both cancers. Nurses were highlighted as the main research audience. According to the results of this review, it has been suggested that night work with circadian rhythm disruption may affect and decrease melatonin synthesis, which is a matter of concern as low melatonin levels were closely related to both breast and prostate cancer. Melatonin was also classified with important antitumor function. Other possible factors related to night work and breast cancer are telomere shortening and risky habits during the night. Given the possible risks attributed to these two types of cancer, it is believed that chronotherapy and melatonin supplementation would be important measures in the prevention process.

Keywords: breast cancer, prostate cancer, night work, circadian rhythm.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
2	METODOLOGIA	07
3	RESULTADOS	10
4	DISCUSSÃO.....	13
5	CONCLUSÃO	16
	REFERÊNCIAS	19

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos o câncer tem se tornado uma preocupação a nível global. A etiologia da doença é complexa e envolve vários fatores de risco biológicos e de fatores ambientais, estilo de vida, fatores genéticos hereditários, como mutações de alto risco nos genes de câncer, além disso, existem fatores ocupacionais. A Agência Internacional de pesquisa em câncer classificou em 2007 o trabalho por turnos, que envolve perturbações no ritmo circadiano, como possivelmente carcinogênico. Desde então tem surgido inúmeras pesquisas que buscam evidências entre a relação do trabalho noturno e câncer (BEHRENS et al., 2017).

O sistema circadiano é responsável por regular diversos processos fisiológicos do corpo humano. Nesta revisão sistemática foram encontradas associações significativas entre trabalho noturno que envolve ruptura do ritmo circadiano e o câncer de mama e câncer de próstata (BEHRENS et al., 2017; DE CASTRO et al., 2018). No entanto foram encontrados artigos que discordam dessa ideia, justificando-se da ausência de achados relevantes (HAMMER et al., 2015; LI et al., 2015; ÅKERSTEDT et al., 2017; FRITSCHI et al., 2018; JONES et al., 2019; PHAM et al., 2019).

Os mecanismos para a associação entre trabalho noturno e aumento do risco de câncer ainda são amplamente desconhecidos, acredita-se que o trabalho noturno com interrupção do ritmo circadiano e com carga horária extensa a longo prazo está intimamente relacionado a distúrbios metabólicos que podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama e câncer de próstata. Ressalta-se que a desregulação do ritmo circadiano, afeta diretamente a expressão dos genes do relógio (do inglês *clock genes*), onde estes por sua vez constata-se plausivelmente relacionados a síntese de melatonina (DE CASTRO et al., 2018);(PHAM et al., 2019).

Estudos apontam que a melatonina produz um potente efeito anticâncer circadiano, sugere-se que o trabalho noturno está relacionado a diminuição dos níveis de melatonina, o que acaba por inibir sua função de supressão tumoral em diversos tecidos (DE CASTRO et al., 2018). Propôs-se que o encurtamento dos telômeros

possa ser outro possível fator contribuinte para o surgimento do câncer de mama relacionado ao trabalho por turnos que envolvem perturbações no ritmo circadiano a longo prazo (>20 anos) (SAMULIN et al., 2017). Assim como o câncer de próstata, inclusive com pior prognóstico também foi relacionado a trabalho noturno com longas horas de trabalho consecutivas (PAPANTONIOU et al., 2015).

Diante disso, sabendo-se que existem relações entre disfunções circadianas e trabalho noturno, o que pode promover disfunções metabólicas, é importante entender que trabalhadores que estão expostos a esse transtorno tem uma maior tendência a desenvolver alterações metabólicas. Neste estudo foram encontradas associações significativas entre o trabalho noturno e o câncer de mama e de próstata. Ao longo desta revisão as mesmas foram descritas e analisadas criticamente explorando seus efeitos, visto que os mesmos são uns dos principais tipos de cânceres a nível mundial, o que justifica a importância do presente trabalho. O objetivo deste estudo, foi investigar o papel do trabalho noturno e rotativo no câncer de mama e câncer de próstata por meio de bases de dados na literatura científica.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca na base de dados *Prospective Register of Systematic Review* (PROSPERO) com o objetivo de verificar se está registrado o andamento de uma revisão com a associação de descritores comuns ao nosso estudo: *Shift Work Schedule OR shift work OR shift workers OR night work*) AND (*Prostatic Neoplasm OR Prostate Cancer OR Breast Neoplasm OR Breast Cancer*). Não foi encontrado nenhum registro com objetivo igual ao presente trabalho até a data 05 de julho de 2019. As bases de dados escolhidas para o presente trabalho foram: PubMed/Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), Web of Science, Scopus (pertencente a editora Elsevier) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Para a construção do desenho da revisão sistemática, foi utilizado o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), seguindo o checklist do PRISMA-P (<http://prisma-statement.org/documents/PRISMA-P-checklist.pdf>).

No PubMed, para o trabalho noturno ou por turnos, foi utilizado o MeSH term “*Shift Work Schedule*” e, para aumentar a abrangência da pesquisa, foram incluídos os *entry terms* “*shift work*”, “*shift workers*” e “*night work*”. Para a depressão, foram

utilizados os MeSH terms “*Prostatic Neoplasm*” OR “*Prostate Cancer*” OR “*Breast Neoplasm disorder*” OR “*Breast Cancer*”. Foram utilizados os operadores Booleanos “AND” e “OR” entre os termos. Foi utilizado o filtro de data de 01 de janeiro de 2014 a 01 de julho de 2019. E para encontrar apenas estudos com humanos, foi utilizado o filtro “*Humans*”. Nesse banco de dados, com o uso dos descritores e os filtros supracitados, foram encontrados 148 artigos.

Foi realizada uma busca no *Web of Science Core Collection* utilizando o seguinte descritor [TS=((*Prostatic Neoplasm* OR *Prostate Cancer* OR *Breast Neoplasm* OR *Breast Cancer*) AND (*Shift Work Schedule* OR *shift work** OR *night work**))] com o intervalo de tempo “últimos 5 anos”, na busca avançada, selecionando apenas artigos. Nesse banco de dados foram encontrados 387 artigos. Já na base de dados *Scopus*, foi realizada uma pesquisa com os seguintes descritores [(“*Prostatic Neoplasm*” OR “*Prostate Cancer*” OR “*Breast Neoplasm*” OR “*Breast Cancer*”) AND (“*Shift Work Schedule*” OR “*shift work*” OR “*shift workers*” OR “*night work*”)], com limite de ano de 2014 á 2019, tipo de documentos (artigos) e tipo de acesso. No qual foram encontrados 111 artigos. Para o LILACS foram utilizados descritores de saúde (DeCs): *Prostate Cancer* OR *Breast Cancer* and *shift work*. Foram encontrados 7 resultados, porém apenas 3 artigos que se incluíam no critério de filtro de tempo 2014 a 2019.

Assim, foi obtido um total de 649 artigos, onde os títulos, os bancos de dados, os anos e os resumos foram organizados em planilhas no Excel. Os artigos foram primeiramente excluídos por repetitividade e secundamente foram analisados quanto à leitura do título e resumo, que foi usado como critério de exclusão por título e resumos, como consta no esquema a seguir.

Os critérios de exclusão considerados foram:

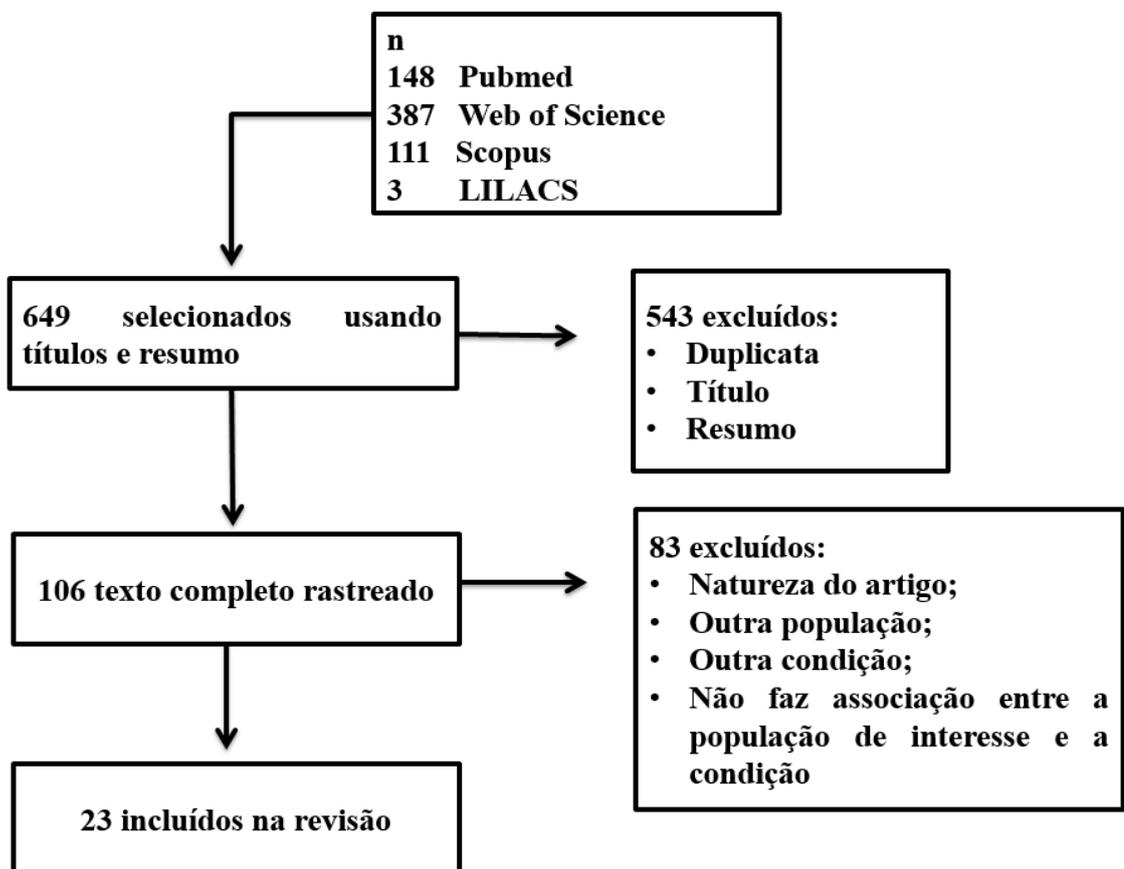
1. Natureza do artigo. Apenas artigos completos e de natureza experimental/observacional com humanos (triagens clínicas, caso-controle, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos) foram incluídos. Não foram incluídas revisões, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de caso, *short communications*, teorias e outros artigos de natureza não experimental/observacional com seres humanos.

2. O artigo não trata da população de interesse: trabalhadores por turno e/ou noturnos.

3. O artigo não trata da condição de interesse: câncer de mama e câncer de próstata.
4. O artigo não faz associação entre a população de interesse e a condição.
5. Outros

Depois da análise desses critérios de exclusão restaram nessa pesquisa apenas 106 artigos que se encaixaram com o objetivo proposto. Após a leitura completa dos 106 artigos restantes, ficaram nesse estudo apenas 23 artigos para o desenvolvimento da pesquisa, como é demonstrado na figura 1.

Figura 1: Representação esquemática da metodologia.



3 RESULTADOS

Os artigos com relação entre a associação do trabalho noturno e rotativo com câncer de mama e de próstata presente nesse estudo estão descritos na tabela 1, com os achados dos números populacionais, o tipo de pesquisa, a atuação dos trabalhadores, objetivo e os principais resultados.

Tabela 1. Dados descritivos dos 23 estudos selecionadas para a composição da presente revisão sistemática.

Autores e ano	Número amostral	Tipo de pesquisa	Condição de interesse	População	Objetivo	Principais resultados
(BEHRENS et al., 2017)	1.757	Estudo de coorte prospectivo	Câncer de próstata	Trabalhadores noturnos da Alemanha	Associar o trabalho noturno ou por turno com a incidência de câncer de próstata.	Aumento da taxa de risco em duas vezes para câncer de próstata entre trabalhadores noturnos em relação aos demais.
(SAMULIN et al., 2017)	1.182	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Enfermeiras na Noruega	Investigar a contribuição dos extensos horários de trabalho noturno como fator responsável pelo encurtamento dos telômeros relacionado no risco de câncer de mama.	Encurtamento de telômeros foi associado ao aumento do risco de câncer de mama em trabalhadores com longos períodos de turnos noturnos consecutivos.
(ÅKERSTEDT et al., 2017)	12.322	Estudo de coorte	Câncer de próstata	Trabalhadores noturnos na Suécia	Investigar a relação prospectiva entre número de anos de trabalho noturno e câncer de próstata.	Não mostrou associação significativa entre trabalho noturno e câncer de próstata.
(VISTISEN et al., 2017)	155.540	Estudo de coorte	Câncer de mama	Trabalhadores públicos na Dinamarca	Examinar se o trabalho no turno da noite é um fator de risco para o câncer de mama.	A redução da produção noturna de melatonina pineal é sugerida como um elemento central dos mecanismos que ligam o trabalho no turno da noite e o câncer de mama.
(DICKERMAN et al., 2016)	11.370	Estudo de coorte prospectivo	Câncer de próstata	Gêmeos na Finlândia	Investigar a associação do trabalho noturno entre os parâmetros relacionados ao sono, ritmos circadianos e ao risco de câncer de próstata e mortalidade em gêmeos.	Trabalhos noturnos tiveram um risco significativamente aumentado para câncer de próstata em relação aos trabalhos matinais.
(CORDINA-DUVERGER et al., 2016)	2.292	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Trabalhadoras noturnas na França	Identificar a relação entre trabalho noturno e câncer de mama.	Trabalhar a noite pode aumentar o risco de câncer de mama, particularmente entre

						mulheres na pré-menopausa.
(FANG et al., 2015)	15	Estudo experimental	Câncer de mama e próstata	Residentes e estagiários de Medicina nos Estados Unidos	Avaliar alterações na expressão de CG e CCG no sangue total de trabalhadores por turno com ruptura do ritmo circadiano e a relação com câncer de próstata e de mama.	Foi observada uma expressão diferenciada do gene <i>PER2</i> em trabalhadores por turno.
(HAMMER et al., 2015)	27.828	Estudo de coorte	Câncer de próstata	Trabalhadores industriais na Alemanha	Buscar evidências sobre o efeito cancerígeno em trabalho noturno e associação com o câncer de próstata.	Os trabalhadores noturnos não apresentaram uma taxa de risco elevada para câncer de próstata em comparação com os trabalhadores diurnos.
(ÅKERSTEDT et al., 2015)	13.656	Estudo de coorte	Câncer de mama	Trabalhadoras noturnas na Suécia	Buscar informações sobre o número de anos de trabalho noturno e o risco de câncer de mama.	O trabalho noturno foi associado com um risco aumentado de câncer de mama em mulheres, mas somente após exposição a longo prazo.
(WANG et al., 2015)	1.454	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Mulheres na China	Avaliar as associações separadas e combinadas de trabalho noturno, duração do sono e cochilos diurnos com risco de câncer de mama na população chinesa.	O trabalho no turno da noite foi associado a um risco aumentado de câncer de mama.
(PAPANTONIOU et al., 2015)	2.483	Estudo de caso controle	Câncer de próstata	Trabalhadores noturnos na Espanha	Avaliar o trabalho no turno da noite em relação ao câncer de próstata, levando em consideração o cronótipo e a gravidade da doença.	Foi encontrada uma associação entre trabalho noturno e câncer de próstata, particularmente para tumores com pior prognóstico.
(PHAM et al., 2019)	1.900	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Mulheres na Coreia	Investigar o impacto dos genes da via circadiana e da melatonina, bem como suas interações com o trabalho noturno no risco de câncer de mama em mulheres coreanas.	Os resultados apoiam um papel putativo de vários loci em genes circadianos e genes da biossíntese de melatonina no desenvolvimento de câncer de mama.
(JONES et al., 2019)	102.869	Estudo de coorte	Câncer de mama	Mulheres do Reino Unido	Investigar possíveis associações entre o câncer de mama e o trabalho noturno.	Não foi encontrado evidências de um aumento geral do risco de câncer de mama para mulheres que trabalhavam no turno da noite.
(CARUGNO et al., 2019)	97	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Enfermeiras na Itália.	Avaliar a associação entre o trabalho e a metilação do DNA dos genes supressores de tumor de mama.	Foi encontrada uma associação entre exposição prolongada ao turno da noite e alterações moleculares que podem estar envolvidas em processos como envelhecimento celular, instabilidade genômica e

						desenvolvimento de câncer.
(PHAM et al., 2019)	3.442	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Mulheres na Coreia	Associação entre trabalho noturno e risco de câncer de mama.	Apresentou-se o risco elevado de câncer de mama a longo prazo.
(DE CASTRO et al., 2018)	72	Estudo experimental	Câncer de mama	Mulheres com câncer de mama em tratamento, mulheres com câncer de mama sem tratamento, mulheres sem câncer e enfermeiras que trabalhavam exclusivamente no turno da noite no Brasil	Avaliar os níveis de melatonina em mulheres recentemente diagnosticadas com câncer de mama, mulheres em quimioterapia adjuvante e enfermeiras do turno da noite, e compará-las com mulheres saudáveis para avaliar a relação desses compostos com o risco de câncer de mama.	Mostraram que mulheres com câncer de mama apresentaram níveis mais baixos de melatonina em comparação com as mulheres do grupo controle, e ainda mais baixas em enfermeiras do turno da noite e em pacientes sob quimioterapia adjuvante.
(WENDEU-FOYET et al., 2018)	1.693	Estudo de caso controle	Câncer de próstata	Homens na França	Investigar o papel do trabalho noturno no câncer de próstata.	Uma longa duração de pelo menos 20 anos de trabalho noturno permanente foi associada ao câncer de próstata agressivo.
(GARCIA-SAENZ et al., 2018)	4.106	Estudo de caso controle	Câncer de mama e de próstata	Homens e mulheres na Espanha	Avaliar a associação entre exposição artificial à luz noturna e risco de câncer de mama e próstata.	Tanto o câncer de próstata quanto o de mama foram associados à alta exposição artificial à luz noturna.
(FRITSCHI et al., 2018)	6.440	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Trabalhadoras noturnas na Austrália	Testar a hipótese de que as mulheres que trabalhavam durante a noite teriam um risco aumentado de câncer de mama.	Não foram encontrados resultados suficientes que pudessem comprovar a associação do trabalho noturno com o câncer de mama.
(PAPANTO NIOU et al., 2016)	3.486	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Trabalhadoras noturnas na Espanha	Investigar a associação do trabalho noturno e o câncer de mama em população na Espanha.	O trabalho noturno foi associado a um risco de câncer de mama mais alto comparado a indivíduos nunca envolvidos em trabalho noturno.
(LI et al., 2015)	6489	Estudo de coorte	Câncer de mama	Mulheres na China	Investigar uma possível associação entre o trabalho noturno e o risco de câncer de mama.	Não foram encontradas evidências significativas para apoiar a hipótese de que o trabalho noturno aumenta o risco de câncer de mama.
(SON et al., 2017)	1193	Estudo transversal	Câncer de mama	Mulheres na Coreia	Examinar a associação entre tipos de trabalho por turnos e participação em programas de rastreamento do câncer de mama, comparando as taxas de participação entre trabalhadores	Os resultados sugerem a necessidade de programas abrangentes de prevenção do câncer de mama no local de trabalho, considerando os tipos de trabalho por turnos.

					diurnos regulares e trabalhadores de turnos alternativos na Coreia.	
(ERDEM et al., 2017)	558	Estudo de caso controle	Câncer de mama	Enfermeiras da Noruega	Avaliar se a regulação epigenética de <i>CLOCK</i> , <i>BMAL1</i> , <i>CRY1</i> e <i>PER1</i> pode contribuir para o câncer de mama em trabalhadores noturnos.	Foi sugerido que o trabalho por turnos esteja associado ao risco de câncer de mama, e a interrupção circadiana em trabalhadores por turnos é considerada um dos mecanismos de aumento do risco de câncer.

4 DISCUSSÃO

Nesta revisão foi buscada na literatura científica evidências da influência do trabalho rotativo no câncer de mama e câncer de próstata. Desde que o trabalho noturno foi classificado como potencialmente cancerígeno, e sugerido como fator de risco para câncer de mama e câncer de próstata, tem aumentado o número de pesquisas sobre seu efeito na saúde. O trabalho por turnos está associado a efeitos negativos à saúde, incluindo diversos fatores e com maior tendência a obesidade, sedentarismo e uma maior associação ao uso de tabaco, álcool e outras drogas que predispõe o desenvolvimento do câncer. De acordo com os artigos estudados nesta revisão, tem sido feito esforços para explorar outros fatores de risco para este tipo de câncer, incluindo fatores ocupacionais ou ambientais (BUCHVOLD et al., 2015).

No presente estudo foram utilizados estudos coorte, estudos de caso controle, estudos transversais e estudos experimentais, onde mostrou-se uma relação entre o trabalho noturno e câncer de mama e próstata em diversas áreas de trabalho e grupos ocupacionais, como, por exemplo, enfermeiros e estagiários residentes hospitalares (CARUGNO et al., 2019; DE CASTRO et al., 2018; ERDEM et al., 2017; SAMULIN et al., 2017; SCHERNHAMMER et al., 2017). No entanto, 4 desses estudos mostraram resultados discordantes aos demais, constando que não foram encontradas evidências estatisticamente significantes entre o trabalho noturno e o câncer de mama (FRITSCHI et al., 2018; JONES et al., 2019; LI et al., 2015; PHAM et al., 2019;). Assim como outros 2 trabalhos discorrem não ter sido comprovado relação entre trabalho noturno e câncer de próstata (ÅKERSTEDT et al., 2017; HAMMER et al., 2015).

Foi avaliada a relação entre o trabalho noturno por turno que envolve perturbações circadianas e o câncer de mama, onde os autores discutem explicações

para essa relação. Em um dos estudos foi sustentado à ideia que a melatonina produz um potencial efeito anticâncer, e que a desregulação do ritmo circadiano diminui sua produção, o que inibe sua função de supressão tumoral em diversos tecidos, incluindo mama. Assim, níveis mais baixos de melatonina estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver câncer mama. Também foi observada uma baixa quantidade de melatonina em pacientes já acometidos com a patologia. O estudo ainda sugere uma suplementação à base de melatonina como medida preventiva contra o câncer de mama em trabalhadoras noturnas (DE CASTRO et al., 2018); (GARCIA-SAENZ et al., 2018).

A exposição ao trabalho noturno por longos períodos acabam por diminuir a síntese de melatonina, que está diretamente relacionada à expressão de genes circadianos. Esses genes circadianos, também conhecidos como genes do relógio são uma família de genes que regulam o ritmo circadiano. Assim, quando há alterações polimórficas ou de expressão nesses genes, também altera o ritmo circadiano e a homeostase corporal (PHAM et al., 2019). Existem alguns polimorfismos genéticos ligados ao ritmo circadiano que podem favorecer algumas/ doenças como síndrome metabólica e câncer. Portanto, trabalhadores por turno que já estão em uma rotina onde possam favorecer o surgimento do câncer de mama e que tenham esses polimorfismos, terão um aumento significativo de vir a ter essa doença (MORALES-SANTANA et al., 2019). Com isso, uma futura abordagem para promoção de saúde de trabalhadores seria um cuidado maior com pessoas com predisposição genética a ter disfunção circadiana.

Pesquisas afirmam que outro possível causador do câncer de mama relacionado ao trabalho noturno é o encurtamento dos telômeros, que são afetados devido a carga horária excessiva de trabalho noturno que pode causar interrupções nos ritmos circadianos e nos padrões de sono. Essa carga excessiva está atribuída a turnos consecutivos, influenciando demasiadamente este processo (SAMULIN et al., 2017). Desse modo, é possível dizer que a redução do cumprimento dos telômeros pode ser um contribuinte no surgimento do câncer de mama em trabalhadores com carga excessiva de trabalho noturno sequencial em que não haja um intervalo de tempo que estabeleça um período de descanso. Esses dados denotam uma preocupação quanto ao fator responsável pelo encurtamento dos telômeros, quando associam esse processo como responsável ou possível contribuinte para o surgimento

do câncer de mama entre mulheres que trabalham em extensos horários noturnos (JAFRI et al., 2016).

No estudo de Vistisen et al. (2017) foi relatado que o trabalho noturno mostrou uma associação significativa com o câncer de mama após 10 anos de exposição, porém seus achados são divergentes com os achados de outro estudo, onde foi realizada uma análise detalhada do trabalho no turno da noite e do risco de câncer de mama, analisando riscos relativos em relação a vários aspectos de trabalho noturno nos últimos 10 anos, e a maioria dos achados não foram estatisticamente significantes para o período (JONES et al., 2019). Por outro lado, Åkerstedt et al. (2015) defendem que o trabalho noturno tem efeitos significativos para o surgimento de câncer de mama após 20 anos de exposição. Portanto, tendo por base os artigos estudados, apesar dos seus resultados divergentes, observa-se que o trabalho noturno tem uma influência no câncer de mama a longo prazo. Isso pode ter implicação em medidas de saúde pública que evitem a longa exposição de trabalhadores a jornadas de trabalho noturno.

Em relação ao câncer de mama, também é evidenciado que o trabalho noturno que envolva perturbações circadianas, acaba por ocasionar um desequilíbrio hormonal, todavia esses estudos nem sempre trazem uma abordagem detalhada de forma clara (DICKERMAN et al., 2016). Sabe-se que alguns desses hormônios estão intimamente relacionados ao câncer de mama e câncer de próstata, como apontam Dickerman et al. (2016) em um estudo de coorte onde relata que o trabalho noturno pode aumentar o risco de câncer de próstata através de mecanismos de redução e desregulação do sono, provocando interrupção circadiana e supressão da secreção de melatonina induzida pela luz. Estudos sugerem que exposição a longo prazo a baixos níveis de melatonina pode estar relacionada a um maior risco de câncer de próstata e câncer de mama uma vez que são cânceres dependentes de hormônios e a melatonina tem atividade sobre o metabolismo hormonal (GARCIA-SAENZ et al., 2018).

Em relação ao câncer de próstata, foi observado um risco significativamente aumentado entre os tipos de trabalho noturnos que envolvem perturbações circadianas (BEHRENS et al., 2017). Por outro lado, Åkerstedt et al. (2017) e Hammer et al. (2015) relatam em estudos de coorte, que não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a quantidade de trabalho noturno e o câncer de

próstata. No entanto, vale ressaltar a importância de estudos mais aprofundados sobre as possíveis associações entre trabalho noturno e tal patologia, pois há dados conflitantes.

Foi observado em um estudo de caso controle a associação entre o trabalho por turno e o aumento de risco de câncer de próstata, particularmente para tumores de alto risco com pior prognóstico e maior taxa de mortalidade (PAPANTONIOU et al., 2015). O estudo citou ainda que já foi evidenciado uma relação entre o trabalho por turno e níveis elevados de antígenos prostático específico (PSA) (FLYNN-EVANS et al., 2014). Sugere-se que altos níveis desse antígeno no sangue apresenta um maior risco de câncer de próstata. Assim, são inúmeras as evidências da relação entre trabalho noturno tanto com o câncer de próstata, assim como com o câncer de mama, porém necessita-se de pesquisas mais consistentes para que possa provar de forma mais conclusiva essa relação.

5 CONCLUSÃO

O trabalho por turno que envolve perturbações no ritmo circadiano foi associado ao câncer de mama e câncer de próstata na maioria dos estudos encontrados. No entanto, o número de estudos relacionado a influência do trabalho noturno e o câncer de próstata foi bem menor, o que torna necessário que mais pesquisas sejam desenvolvidas a respeito do tema. Os dois tipos de cânceres foram associados à interrupção circadiana e a exposição à luz artificial noturna durante o trabalho. A taxa de risco apresentou-se fortemente elevada entre trabalhadores por turno empregados a longo prazo, mostrando a relevância da exposição a longo prazo. Foi evidenciada uma redução nos níveis de melatonina em trabalhadores noturnos, assim como também foi observado essa redução em pacientes com câncer de mama. Sugere-se que baixos níveis desse hormônio esteja significativamente associado ao câncer de mama e próstata. Portanto, acredita-se que a cronoterapia, como uma suplementação a base de melatonina em trabalhadores noturnos, pode ser uma medida preventiva contra câncer de mama e próstata. Além disso, outro fator que foi associado ao câncer de mama é o encurtamento dos telômeros. Esse, por sua vez encontra-se relacionado a carga horária excessiva de trabalho noturno que pode causar interrupções nos ritmos circadianos e nos padrões de sono. No entanto, alguns estudos discorrem não

ter sido encontrado relação significativa entre o trabalho noturno e o câncer de mama e próstata. Diante do exposto, conclui-se a importância de que novas pesquisas devam ser realizadas para que essa relação seja mais explorada. Além disso, mostra como podem ser importantes medidas para monitorar alterações fisiológicas e risco de exposição aos trabalhadores por turno, a fim de promover a saúde nesse grupo de risco.

REFERÊNCIAS

ÅKERSTEDT, Torbjörn et al. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. **BMJ open**, v. 5, n. 4, p. e008127, 2015.

ÅKERSTEDT, Torbjörn et al. Night work and prostate cancer in men: a Swedish prospective cohort study. **BMJ open**, v. 7, n. 6, p. e015751, 2017.

BEHRENS, Thomas et al. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. **Scandinavian journal of work, environment & health**, v. 43, n. 6, p. 560-568, 2017.

CARUGNO, Michele et al. Night Shift Work, DNA Methylation and Telomere Length: An Investigation on Hospital Female Nurses. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 13, p. 2292, 2019.

CORDINA-DUVERGER, Emilie et al. Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: a population-based case-control study in France. **Chronobiology international**, v. 33, n. 6, p. 783-787, 2016.

DE CASTRO, Tialfi Bergamin et al. Evaluation of melatonin and AFMK levels in women with breast cancer. **Endocrine**, v. 62, n. 1, p. 242-249, 2018.

DICKERMAN, Barbra A. et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. **Cancer Causes & Control**, v. 27, n. 11, p. 1361-1370, 2016.

ERDEM, Johanna Samulin et al. Mechanisms of breast Cancer in shift workers: DNA methylation in five Core circadian genes in nurses working night shifts. **Journal of Cancer**, v. 8, n. 15, p. 2876, 2017.

FANG, Ming Zhu et al. Sleep interruption associated with house staff work schedules alters circadian gene expression. **Sleep medicine**, v. 16, n. 11, p. 1388-1394, 2015.

FLYNN-EVANS, Erin E. et al. Shiftwork and prostate-specific antigen in the National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 17, p. 1292-1297, 2014.

FRITSCHI, Lin et al. Shift work that involves circadian disruption and breast cancer: a first application of chronobiological theory and the consequent challenges. **Occup Environ Med**, v. 75, n. 3, p. 231-234, 2018.

GARCIA-SAENZ, Ariadna et al. Evaluating the association between artificial light-at-night exposure and breast and prostate cancer risk in Spain (MCC-Spain study). **Environmental health perspectives**, v. 126, n. 4, p. 047011, 2018.

HAMMER, Gaël P. et al. Shift work and prostate cancer incidence in industrial workers: a historical cohort study in a German chemical company. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 27-28, p. 463, 2015.

JAFRI, Mohammad A. et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 69, 2016.

JONES, Michael E. et al. Night shift work and risk of breast cancer in women: the Generations Study cohort. **British journal of cancer**, p. 1, 2019.

LI, Wenjin et al. Shift work and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China. **Cancer Causes & Control**, v. 26, n. 1, p. 143-150, 2015.

MORALES-SANTANA, Sonia et al. An overview of the polymorphisms of circadian genes associated with endocrine cancer. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 104, 2019.

PAPANTONIOU, Kyriaki et al. Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population. **European journal of epidemiology**, v. 31, n. 9, p. 867-878, 2016.

PAPANTONIOU, Kyriaki et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-S pain case-control study. **International journal of cancer**, v. 137, n. 5, p. 1147-1157, 2015.

PHAM, Thu-Thi et al. Night-shift work and risk of breast cancer in Korean women. **Clinical epidemiology**, v. 11, p. 743, 2019.

PHAM, Thu-Thi et al. Night-shift work, circadian and melatonin pathway related genes and their interaction on breast cancer risk: evidence from a case-control study in Korean women. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

SAMULIN ERDEM, Johanna et al. Mechanisms of breast cancer risk in shift workers: association of telomere shortening with the duration and intensity of night work. **Cancer medicine**, v. 6, n. 8, p. 1988-1997, 2017.

SON, Heesook; KANG, Youngmi. Breast cancer screening among shift workers: a nationwide population-based survey in Korea. **International journal of occupational and environmental health**, v. 23, n. 2, p. 94-97, 2017.

VISTISEN, Helene Tilma et al. Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data. **Scandinavian journal of work, environment & health**, v. 43, n. 1, p. 59-67, 2017.

WANG, Pan et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. **Sleep medicine**, v. 16, n. 4, p. 462-468, 2015.

WENDEU-FOYET, Méyomo Gaele et al. Night work and prostate cancer risk: results from the EPICAP Study. **Occup Environ Med**, v. 75, n. 8, p. 573-581, 2018.