

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MACCLEITON GEHLEN

**INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA NOS TRABALHADORES EM TURNOS  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

CURITIBA

2018

MACCLEITON GEHLEN

**INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PRÓSTATA NOS TRABALHADORES EM TURNOS  
- UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Medicina do Trabalho, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Edevar Daniel.

CURITIBA

2018

## RESUMO

O trabalho em turnos resulta em quebras do ciclo circadiano. Em 2007, especialistas da Agência Internacional para Controle do Câncer (IARC), concluíram que o trabalho em turnos é provável fator facilitador de câncer em humanos. O câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens. Esta revisão de literatura tem a intenção de verificar se há relação do trabalho em turnos com a incidência de câncer de próstata, através da compilação dos artigos publicados sobre o tema nos últimos 15 (quinze) anos através de plataformas de pesquisa online. Foram encontrados 16 (dezesesseis) trabalhos científicos, sendo um deles uma tese de mestrado. Por mais que haja uma base fisiopatológica para relacionar câncer de próstata e trabalho em turnos, as pesquisas realizadas não foram conclusivas. Para tanto necessitam mais estudos a este respeito.

Palavras-chave: próstata, câncer, trabalho em turnos.

## **ABSTRACT**

Shift work results in breaks in the circadian cycle. In 2007, experts from the International Agency for the Control of Cancer (IARC) concluded that shift work is likely to facilitate cancer in humans. Prostate cancer is the second most common among men. This literature review intends to verify if there is a relation of shift work with the incidence of prostate cancer by compiling the articles published on the subject in the last 15 years through online research platforms. Sixteen (16) scientific papers were found, one of them being a Master's thesis. Although there is a pathophysiological basis for linking prostate cancer and shift work, the research was not conclusive. They need more studies in this regard.

Key words: prostate, cancer, shift work.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	05
2 OBJETIVOS .....	07
3 MATERIAL E MÉTODOS .....	07
4 RESULTADOS .....	07
5 DISCUSSÃO .....	08
6 CONCLUSÃO .....	19
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	19

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo fontes do INCA (Instituto Nacional do Câncer), o câncer de próstata é o segundo mais comum entre os homens (atrás apenas do câncer de pele não-melanoma). Em valores absolutos e considerando ambos os sexos é o quarto tipo mais comum e o segundo mais incidente entre os homens. A taxa de incidência é maior nos países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento<sup>1</sup>.

Algumas profissões, principalmente na área de saúde, funcionam vinte e quatro horas para atender a demanda de serviços, levando à dessincronização entre o ciclo sono-vigília e outros ritmos biológicos. O ciclo sono-vigília é um ritmo biológico de carácter endógeno, que é determinado geneticamente e por pistas temporais. Toda vez que a atividade laboral exigir trabalho em turnos, diurno ou noturno, não importando que seja feito em turnos alternantes ou fixos, os trabalhadores estarão sempre sujeitos a uma dessincronização e submetidos a um maior risco de apresentarem uma série de disfunções de ordem fisiológica e psicossocial<sup>2</sup>.

O ciclo circadiano tem um importante papel sincronizando a genética, fisiologia e os ritmos comportamentais em nosso organismo. A quebra do sono e o trabalho em turnos podem dessincronizar este sistema, resultando em efeitos adversos na saúde através de uma série de mecanismos biológicos plausíveis<sup>3</sup>.

O trabalho em turnos é um método de organização do trabalho que inclui horas afora daquelas fixadas diuturnamente, e frequentemente resulta em exposição à luz noturna e quebras do ciclo circadiano. Em 2007, especialistas da Agência Internacional para Controle do Câncer (IARC), concluíram que o trabalho em turnos é provável fator facilitador de câncer em humanos<sup>3</sup>. A associação entre neoplasia de próstata e o rompimento do ciclo circadiano é plausível na medida que, em parte, há supressão da melatonina, a qual reduz o crescimento da próstata *in vivo* e *in vitro*<sup>4</sup>.

De acordo com dados coletados do terceiro “*EU Survey on Working Conditions*” em 2000, 76% da população estão engajados com trabalhos que extrapolam os horários habituais, ou seja trabalhos durante os sábados e domingos, e também em turnos e/ou noturnos. Trabalhos durante a noite (“*evening work*”) alcançam 36-58%, e os ciclos noturnos, durante madrugada (“*night work*”) ocorrem para cerca de 18-24%. Em geral 21,9% dos homens, e 10,7% das mulheres trabalham em turnos que incluem a noite. Sete por cento (7%) dos trabalhadores em

turnos nos Estados Unidos, atuam permanentemente à noite. Americanos de origem africana estão mais expostos a este tipo de trabalho, e o número de profissionais neste ritmo reduz de acordo com o aumento da idade<sup>5</sup>.

Trabalhos de cunho epidemiológico sugerem que o trabalho por longas horas tem efeito deletério para saúde com aumento da incidência de doença coronariana e acidentes vasculares encefálicos, assim com um aumento da ansiedade, depressão, distúrbios do sono, e acidentes na profissão. A relação entre trabalhos prolongados e câncer, porém, permanece indefinida<sup>6</sup>.

Estudos em mulheres tem se mostrado bastante consistentes em afirmar que há um aumento dos casos de câncer de mama em mulheres expostas à insônia e trabalho em turnos. Mecanismos hormonais similares em homens e mulheres permitem dizer que, também o sexo masculino, nestas condições, está mais sujeito ao câncer<sup>7</sup>.

Estudos experimentais demonstram que o hormônio da melatonina apresenta propriedades quimiopreventivas, sendo uma delas anticarcinogênica<sup>8</sup>.

A melatonina exerce um efeito de sincronização no marcador circadiano, sendo fortemente suprimida na presença de luz, aumentando até um determinado platô durante o sono e diminuindo novamente com o despertar. Ela parece aumentar a mobilidade e a atividade das células de defesa, estimulação da formação dos anticorpos e facilitar a defesa contra microorganismos. Também pode influenciar processos fisiológicos e neoplásicos do sistema reprodutor<sup>2</sup>.

Melatonina também está relacionada a uma série de “*clock genes*” (“*genes relógio*”) como por exemplo: *Per1*, *Per2*, *BMAL1*, *RevErb $\alpha$* , *CLOCK*, e *Cry1* de forma central e em tecidos periféricos<sup>17</sup>. O tempo de ciclo de sono é dado por um oscilador cerebral controlado pelo núcleo supraquiasmático que lhe dá à pessoa um “*feedback*” nas 24 horas do dia, através da transcrição de alguns genes, os “*clock genes*”<sup>9</sup>.

Decorrente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na carcinogênese, e pela grande prevalência de câncer de próstata na população masculina, assim como condições socioeconômicas que nos submetem a situações de trabalho insalubres, torna-se de suma importância investigar a correlação entre os fatos e potenciais agravantes de doença.

## 2 OBJETIVOS

A intenção desta revisão é verificar se há correlação entre a incidência de câncer de próstata e os trabalhos noturno ou em turnos rotativos, observando se há maior risco de evoluir com doença para aqueles que pertencem a estes regimes de trabalho.

## 3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo em questão resume-se a uma revisão da literatura através de plataformas de pesquisa online, das quais utilizou-se a base do “*Pubmed*” e também do “*Scholar.google*”. Foram coletados artigos originais excluindo as revisões de literatura, metanálises, e relatos de caso. Utilizou-se a base dos últimos quinze (15) anos. Os termos utilizados na pesquisa foram “câncer de próstata”, “trabalho em turnos”, “trabalho noturno”, “neoplasia de próstata”, “melatonina”, “ciclo circadiano”, “luz artificial”, e suas variantes na língua inglesa. Essas palavras foram cruzadas entre si com as preposições “e (*and*)” e “ou (*or*)”.

## 4 RESULTADOS

Foram encontrados 16 (dezesseis) trabalhos relacionados ao tema, vistos os fatores de exclusão, todos em língua inglesa, afora 01 (um) em português. Destes, 15 são artigos originais e um é uma tese de mestrado (*vide tabela abaixo*).

ESTUDO	ANO	LOCAL	DESENHO	PARTICIPANTES	DESFECHO
Dickerman et al.	2016	Finlândia	Coorte	11.370	Positivo para câncer de próstata.
Papantoniou et al.	2015	Espanha	Transversal	117	Positivo para aumento de hormônios relacionados ao câncer de próstata.
Gapstur et al.	2014	Estados Unidos	Coorte	305.057	Negativo para risco de câncer de próstata fatal.
Flynn-Evans et al.	2013	Estados Unidos	Coorte	2.136	Positivo para aumento dos níveis de PSA.
Heikkila et al.	2015	Multicêntrico	Coorte	116.462	Negativo para câncer de próstata.
Reinhardt E.L.	2013	Brasil	Transversal (Tese de Mestrado)	38	Positivo para redução de melatonina.

Kubo et al.	2011	Japão	Coorte	4.168	Positivo para aumento de câncer de próstata porém não significativo estatisticamente.
Redtwan A, Shirin A.	2015	Multicêntrico	Ecológico	“158 países”	Luz artificial positiva para todos os tipos de câncer.
Reinhardt et al.	2012	Brasil	Coorte	5	Insônia positiva para alteração da produção de IL-1 $\beta$ , Cortisol e Melatonina.
Hammer et al.	2015	Alemanha	Coorte	27.828	Negativo para câncer de próstata.
Markt S. et al.	2014	Islândia	Coorte	1.352	“ <i>Clock gene</i> ” <i>Cry1</i> associado com câncer de próstata fatal.
Kubo et al.	2006	Japão	Coorte	14.052	Positivo para câncer de próstata.
Parent et al.	2012	Canadá	Coorte	3.730	Positivo para câncer de próstata.
Mirick et al.	2013	Estados Unidos	Transversal	343	Positivo para redução de melatonina.
Kim et al.	2016	Coréia do Sul	Ecológico	3.373.121	Iluminação artificial positiva para câncer de próstata.
Sigurdardottir L. et al.	2015	Islândia	Coorte	111	Insônia e melatonina baixa positivos para câncer de próstata.

\*Fonte Gehlen.M. - 2018.

## 5 DISCUSSÃO

Entre as doenças não transmissíveis, os cânceres são um principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo com 14,1 milhões de casos diagnosticados em 2012 e 8,2 milhões mortes por câncer no mesmo ano. Estima-se que a incidência de câncer aumentará para 22,2 milhões de casos em 2030. As neoplasias que mais ocorrem no mundo são pulmão, mama, colorretal e câncer de próstata<sup>3</sup>.

O Tratado de Patologia de Robins&Cotran oitava edição coloca de forma literal: “nosso conhecimento sobre a causa do câncer de próstata está longe de ser completo. Suspeita-se que vários fatores, incluindo idade, raça, história familiar, níveis hormonais e influências ambientais tenham papel importante”. Existem muitos fatores ambientais propostos, mas nenhum foi comprovado como causador. Por exemplo, o maior consumo de gordura foi implicado. Outros produtos dietéticos suspeitos de prevenir ou retardar o desenvolvimento de câncer de próstata incluem licopenos, selênio, produtos de soja e vitamina D. Os andrógenos desempenham um papel importante no câncer de próstata. Existe um grande interesse no papel de outros polimorfismos hereditários no desenvolvimento do câncer de próstata. Em comparação aos homens sem história familiar, aqueles que possuem parentes de

primeiro grau com cancer de próstata apresentam o dobro de risco e aqueles com dois parentes de primeiro grau possuem cinco vezes o risco de desenvolver o câncer<sup>10</sup>.

Em 2007, de acordo com a IARC (International Agency on Research on Cancer), há evidências que o trabalho noturno seja provavelmente carcinogênico em humanos (nível de evidência 2A – revisão sistemática de estudos de coorte) com base em evidência limitada em humanos com trabalho noturno e evidência suficiente em trabalho experimental com animais para carcinogênese quando afetados pela luz artificial durante o período de escuridão noturna (“noite biológica”)<sup>5</sup>.

O ritmo circadiano regula diversas atividades fisiológicas e metabólicas. A melatonina é um hormônio secretado pela glândula pineal em ritmo circadiano de 24 horas; Em condições normais, os picos de produção à noite. A secreção de melatonina pode ser inibida por muitos fatores, incluindo a exposição à luz à noite. A maioria dos estudos epidemiológicos apoiam uma associação positiva entre medidas de ruptura circadiana ou perda de sono e risco de câncer de próstata (PCa). Em estudos experimentais, a melatonina exibe propriedades quimioprotetivas<sup>8</sup>.

O efeito dos hormônios sexuais podem ser secundários à melatonina. Acredita-se que a supressão da melatonina aumenta o nível de hormônios sexuais. Entre os trabalhadores em turnos femininos, aumentaram os níveis de estradiol e baixos níveis de melatonina . Uma interação entre melatonina e testosterona também foi sugerida para homens. Portanto, níveis elevados de testosterona devido a baixos níveis de melatonina também poderiam ser resultantes em trabalhadores em turnos masculinos. A diminuição da exposição à luz do dia é conhecida por um fator de risco para câncer de próstata. Isto é explicado pela diminuição da produção de vitamina D devido à exposição reduzida aos raios ultravioleta. A forma biologicamente ativa de vitamina D, 1 $\alpha$ , 25-dihidroxitamina D3, inibe a proliferação de células de câncer de próstata<sup>11</sup>.

A melatonina é sintetizada a partir da serotonina na seguinte seqüência de reações: conversão do triptofano em serotonina; conversão da serotonina em N-acetilserotonina (mediada pela aril-alcil-amina-Nacetiltransferase); conversão da N-acetilserotonina em melatonina (mediada pela hidroxil-indol-O-metiltransferase). Sua secreção ocorre exclusivamente à noite, iniciando-se cerca de 2 horas antes do horário habitual de dormir e atingindo níveis plasmáticos máximos entre 03:00 e 04:00 horas, variando de acordo com o cronótipo do indivíduo. Entre as várias ações

da melatonina já comprovadas, se destacam: imunomodulatória (agindo sobre linfócitos, citocinas, entre outros), antiinflamatória (inibindo prostaglandinas e regulando a COX-2), antitumoral (inibindo mitoses e suprimindo a recaptação do ácido linoléico, regulando assim receptores de estrogênio), antioxidante (regulando pró-oxidantes envolvidos na síntese do óxido nítrico e lipoxigenases), e cronobiológica (regulando os ritmos biológicos)<sup>12</sup>.

A melatonina está envolvida na função do sistema reprodutor masculino, particularmente nos testículos, uma vez que as células de Leydig são sensíveis à melatonina. A melatonina regula a secreção de andrógenos através um receptor de membrana de melatonina em células de Leydig. A regulação induzida pela melatonina nos hormônios esteróides podem diferir entre as espécies, e os dados da literatura indicam que a melatonina tem importância efeitos na esteroidogênese e reprodução masculina<sup>13</sup>.

A tese de mestrado da Doutora Érica Lui *Reinhardt* (2013) detalha os impactos do trabalho noturno na produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção de hormônios como a melatonina e o cortisol. Estudou dezessete trabalhadores do turno noturno de uma empresa metalúrgica, entre 20 e 45 anos, com ao menos 4 meses de empresa nesta escala. Foram dosados cinco biomarcadores: Cortisol, citocina-6 (IL-6), Citocinas salivares TNF e IL-1b, melatonina. Os resultados demonstraram uma redução da secreção de melatonina nos trabalhadores noturnos. Também alteração do ritmo de secreção do cortisol e do padrão de variação diário da citocina IL-6. Porém se ajustados ao ciclo sono-vigília, não houve variação estatisticamente significativa nas dosagens do próprio cortisol, IL-6, IL-1b, e TNF. Ademais, trabalhadores diurnos com horários de trabalho que traziam privação de sono (entrada no trabalho muito cedo), apresentaram aumento significativo da IL-6 na saliva. Conclui-se na tese que trabalho noturno ou em que haja privação de sono pode trazer efeitos deletérios à saúde do trabalhador<sup>14</sup>.

Neste segundo estudo, a Doutora *Reinhardt* (2012) contou com 5 pacientes que trabalhavam 2 dias diurnos e 3 dias noturnos por semana, os quais foram analisados, num período de 10 dias, para produção de IL-1beta, cortisol e melatonina, sendo os parâmetros de sono interpretados pelos testes correlatos de Pearson. Aparentemente a produção de IL-1beta não é alterada com a qualidade de sono, porém no trabalho noturno os níveis de melatonina coincidem com o sono diurno havendo manutenção da secreção de cortisol no despertar, o que ocorre de

forma tardia se comparado com o trabalhador diurno. Num segundo dia de trabalho noturno, os níveis de melatonina se mantêm no período noturno e não mais durante o sono diurno, sendo que também há um aumento da concentração de IL-1beta. Assim, parece que há uma variação da IL-1beta salivar no trabalho noturno associado com mudanças na produção de melatonina e cortisol. Estes dados remetem às pesquisas de Castanon-Cervantes que demonstram haver aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias em situações onde há a quebra do ciclo circadiano. Porém devido poucos estudos, não há clara a associação entre IL-1beta, cortisol e melatonina<sup>15</sup>.

*Kubo e colaboradores* (2011) realizaram um estudo de coorte retrospectivo realizado em trabalhadores em turnos da indústria manufatureira japonesa, sendo avaliados 4995 homens por volta de 25 anos. 4168 trabalharam somente no período diurno, e 827 (16%) em 3 turnos de forma rotativa por mais de 80% da sua carreira. A incidência de câncer de próstata foi verificada através dos dados dos respectivos seguros saúde em 13 trabalhadores diurnos e 4 trabalhadores em turnos. As estimativas de risco relativo para câncer de próstata foram ajustadas de acordo com idade, índice de massa corpórea, ingestão de álcool, tabagismo, sedentarismo e estado civil. Os trabalhadores em turnos tiveram um *follow up* um pouco maior que os demais, sendo 26,5 anos vs 24,7 anos. Também têm uma prevalência maior de tabagismo (45,8 vs 36,5%). Os resultados não apontam diferenças estatísticas da incidência de câncer de próstata entre trabalhadores noturnos e diurnos. Acredita-se que a melatonina tenha uma ação antineoplásica através de várias vias, incluindo anti-oxidante, antimetabólica, antiangiogênica, assim como modulando o sistema imune e alterando o metabolismo das gorduras. Em humanos, mutações em genes que regulam o ciclo circadiano foram significativamente associadas com a suscetibilidade para câncer de próstata<sup>16</sup>.

O grupo de *Kubo* (2006) realizou outros estudos relativos ao tema como este outro estudo que examinou prospectivamente a associação entre o trabalho por turnos e o risco de incidência de câncer de próstata entre 14.052 homens trabalhadores no Japão matriculados em uma coorte prospectiva em grande escala. Um levantamento de linha de base foi realizado entre 1988 e 1990. Os indivíduos foram solicitados a indicar o horário de trabalho mais regular que realizaram anteriormente: trabalho diurno, trabalho rotativo ou trabalho de noite fixa. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para estimar o risco, com ajustes para

idade, história familiar de câncer de próstata, área de estudo pesquisada, índice de massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, tipo de trabalho, atividade física no trabalho, local de trabalho, estresse percebido, nível de educação e estado civil. Observou-se que, em comparação com os trabalhadores do dia, os trabalhadores em turnos rotativos foram significativamente em risco de câncer de próstata (risco relativo = 3.0 com intervalo de confiança de 95%: 1.2, 7.7), enquanto que o trabalho de noite fixa foi associado a um aumento pequeno e não significativo no risco. Este estudo de coorte prospectivo revelou uma associação significativa entre o trabalho em turnos e a incidência de câncer de próstata entre trabalhadores japoneses do sexo masculino<sup>11</sup>.

*Evans* (2013) tentou relacionar os valores elevados de Antígeno Prostático Específico (PSA) com o trabalho em turnos. Foram incluídos 2017 homens entre 40-65 anos de idade e sem história prévia de qualquer tipo de câncer. Foram então cruzados dados de horas de trabalho e dosagem do PSA, como um marcador para neoplasia. Encontraram 5,6% de trabalhadores em turnos dentro da faixa de alto risco para doença agressiva comparado com 2,6% dos trabalhadores diurnos fixos. Este achado pressupõe uma forte associação entre o risco de câncer de próstata e ciclo circadiano<sup>7</sup>.

*Mirick* (2013) coletou urina de 185 profissionais de saúde masculinos que trabalhavam em turnos noturnos, e 158 em turnos diurnos, com idade entre 22 e 55 anos, ao longo do trabalho e períodos de sono, e ensaiado para 6-sulfatoximetatonina e cortisol. O soro da manhã foi coletado dentro de 90 minutos de completar a noite e testado para o cortisol. Os trabalhadores noturnos apresentaram níveis de 6-sulfatoximetatonina urinário 57% menores durante o sono diurno em comparação com homens que trabalhavam durante o turno diurno durante o sono noturno. Da mesma forma, os trabalhadores do turno da noite tiveram níveis de 6-sulfatoxelimatina que eram 62% mais baixos durante o trabalho noturno em comparação com trabalhadores do turno diurno durante o sono noturno (P <0,0001). Os níveis urinários de 6-sulfatoximetatonina também foram significativamente menores, em 40%, nos trabalhadores de turnos noturnos, durante a noite de sono em relação aos trabalhadores diurnos durante seu sono habitual noturno. Os trabalhadores do turno da noite apresentaram cortisol urinário 16% maior níveis durante o sono diurno, em relação aos trabalhadores do turno diurno durante o sono noturno. Este estudo investigou 2 mecanismos interrelacionados cujo trabalho

noturno poderia aumentar o risco de câncer, através de reduções nos níveis de melatonina e / ou secreção de cortisol alterada. As alterações substanciais observadas nos níveis de 6-sulfatoximelatonina e cortisol, durante os períodos de sono e de trabalho, em relação aos trabalhadores do turno diurno, podem indicar que o trabalho por turnos, através das propriedades oncostaticas diretas da melatonina e / ou dos efeitos do cortisol regulação imune poderia ser um importante fator de risco no desenvolvimento de muitos tipos de câncer<sup>17</sup>.

Já *Sigurdardottir e colaboradores* (2015) realizaram um estudo de coorte de 928 homens islandeses sem câncer de próstata (PCa) aninhados dentro da coorte Age, Gene / Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik para investigar a associação específica entre níveis de urina 6-sulfatoximelatonina da manhã (aMT6s) e o risco subsequente para PCa, sob a hipótese de que os homens com níveis mais baixos de aMT6s apresentam maior risco de PCa avançado. Utilizamos modelos ponderados de riscos proporcionais da COX para avaliar a associação entre os níveis de aMT6s da manhã e o risco de PCa, ajustando-se para possíveis fatores que influenciam os resultados. Um total de 111 homens foram diagnosticados com PCa incidente, incluindo 24 com doença avançada. Os homens que relataram problemas de sono na linha de base tiveram níveis mais baixos de aMT6 da manhã em comparação com aqueles que não relataram problemas de sono. Os homens com níveis matinais de aMT6 abaixo da mediana tiveram quatro vezes maior risco de apresentarem doença avançada em comparação com homens com níveis acima da mediana. Em resumo, os homens com níveis mais baixos de AMT6s pela manhã têm risco aumentado de PCa avançada ou letal<sup>8</sup>.

*Papantoniou* (2015) recrutou 74 trabalhadores noturnos e 42 diurnos, sendo homens 63 destes. Os trabalhadores noturnos apresentam mais idade, mais peso, e também mais sintomas crônicos e uso de drogas que os trabalhadores diurnos em ambos os sexos, porém não há relevância do ponto de vista estatístico. Os homens que trabalham a noite apresentam menor incidência de tabagismo, maior consumo de álcool, e menor tempo de duração de sono diário. Os homens apresentam menor graduação se comparados às mulheres que trabalham a noite. As mulheres trabalham menos noites que o homens se comparadas as últimas duas semanas que o trabalho verificou, porém apresentam uma longevidade maior, sendo 15,4 anos para mulheres e 10,8 para homens. Os homens tem um despertar mais breve que as mulheres no dia do trabalho, sendo entre 6-7 horas, e elas entre 7-8 horas.

As dosagens em 24 horas dos hormônios testosterona, androsterona, 11b-OH-androsterona, 6a-OH-androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) foram maiores nos homens trabalhadores noturnos, porém sem significância estatística. Apesar disso, a produção total de andrógenos nos trabalhadores noturnos (considerando homens e mulheres) é maior que nos diurnos. A 6-sulfatoximelatonina foi menor nos trabalhadores noturnos. Considerando um ajuste nas dosagens dos hormônios andrógenos e seus metabólitos, tendo em vista idade e índice de massa corpórea, há um aumento real da produção destes nos trabalhadores noturnos. O aumento da produção de hormônios sexuais pode se relacionar com o aparecimento de alguns tipos de câncer. Altos níveis de andrógenos tem sido associados à supressão da melatonina em trabalhadores expostos à luz noturna. A melatonina pode regular os hormônios sexuais na medida que modula negativamente o eixo hipotálamo-pituitário-gonadal, inibindo uma aromatase que degrada andrógenos em estrogênios<sup>18</sup>.

Um outro grupo liderado por *Parent* (2012) observou casos de pacientes do sexo masculino com idade entre 35 e 70 anos residentes em Montreal. Entre 1979 e 1985, um total de 4.576 pacientes com câncer elegíveis foram acumulados, e 3.730 desses pacientes (82%) foram entrevistados com sucesso. Oitenta e um por cento dos pacientes responderam por si mesmos; outros o cônjuge ou parentes próximos, forneceram informações. Embora o estudo principal incluísse cânceres diagnosticados em 23 locais anatômicos, relatamos aqui 3.137 pacientes diagnosticados com os 11 cânceres mais frequentes: isto é, câncer de pulmão (n = 761), cólon (n = 439), bexiga (n = 439), próstata (n = 400), reto (n = 236), estômago (n = 228), rim (n = 158), pâncreas (n = 94) e esôfago (n = 91) e melanoma (n = 94), bem como linfoma não Hodgkin (n = 197). A proporção de homens que já realizaram um trabalho envolvendo trabalho noturno durante pelo menos 6 meses foi de 14,5%. Observamos riscos significativamente aumentados de câncer na próstata e no cólon, independentemente da duração ou tempo do trabalho noturno. Comenta *Parent* que vários estudos documentaram o trabalho noturno associado a um risco aumentado de câncer de mama, e alguns têm associações documentadas com câncer de próstata e colorrectal. A observação aqui de riscos elevados para vários outros tipos de câncer é nova<sup>19</sup>.

Foram também realizados estudos de grandes proporções como o de *Gapstur* (2014) em seu estudo multicêntrico nos Estados Unidos, iniciado em 1982.

Considerou para o trabalho em questão cerca de 305.000 trabalhadores distribuídos em seus respectivos turnos, os quais foram estudados considerando a relação do sono com o índice de mortalidade por câncer de próstata. 6% do total trabalhavam em turnos variados, 1% no período da tarde e noite, 0,5% apenas no período noturno. Considerando o ajuste para idade, os trabalhadores que variam em turnos ou pertencem ao grupo daqueles que trabalham fixo a tarde e noite, têm uma chance maior de desenvolver um câncer de próstata fatal do que os trabalhadores diurnos (os funcionários que trabalham apenas a noite não obtiveram o mesmo desfecho). Os dados do acompanhamento relatam que não há associação da grade de trabalho e frequência de insônia com a mortalidade por neoplasia de próstata no período de 1982 a 1990 e 1991 a 2010. Há porém um fato importante que demonstra que comparativamente às pessoas que dormem em torno de 7 horas/dia, àquelas que dormem em torno de 3-5 horas/noite têm 64% mais risco de apresentar câncer de próstata num *follow up* de 8 anos. Gapstur não verificou relação entre trabalho em turnos e câncer de próstata<sup>4</sup>.

Outra grande pesquisa realizada foi a do grupo europeu de *Heikkila* (2015) no qual estudou-se em uma coorte multicêntrica a participação de 116000 homens e mulheres com um *follow-up* de 10.8 anos em média. Este trabalho não estudou especificamente o trabalho noturno, e sim a relação do número de horas de trabalho com a incidência de câncer. Foram divididos grupos de acordo com o número de horas de trabalho por semana: <35h, 35-40h, 41-48h, 49-54h, >55h. O estudo demonstrou não haver associação entre longas horas de trabalho e a incidência maior de câncer colorretal, pulmonar ou de próstata. Porém trabalhadores acima de 55h por semana apresentaram maior chance de desenvolver câncer de mama. Os autores acreditam que o aumento de câncer de mama possa estar relacionado à quebra do ciclo circadiano devido extensas horas de trabalho e à produção de melatonina já que não foram feitos ajustes relativos a trabalho noturno ou em turnos<sup>6</sup>.

Noutra coorte, intitulada “Shift work and prostate cancer in industrial workers”, Hammer compilou dados de 12609 trabalhadores noturnos contra 15219 trabalhadores diurnos em uma indústria química (compania BASF) na Alemanha durante os anos de 1995 até 2005. Checaram o cadastro geral de novos casos de câncer na região entre 2000 e 2009 para saber quem desenvolveu câncer. Houveram 146 novos casos de câncer de próstata nos trabalhadores em turnos e

191 nos diurnos. A média do ano de nascimento foi 1960 para o primeiro grupo e 1959 para o segundo, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos, porém os dois tiveram uma incidência maior de carcinoma de próstata do que a população geral<sup>20</sup>.

Os genes reguladores do ciclo circadiano regulam apoptose e proliferação celular em múltiplos sítios e por uma variedade de mecanismos. Defeitos nestes genes são passíveis de desenvolver certas formas de malignidade. Polimorfismos em alguns dos genes que regulam o ciclo circadiano são associados com um risco maior de câncer de próstata. Em nível celular a melatonina parece proteger contra o dano do DNA por agir como um radical livre que, direta ou indiretamente, atua via a glutatona ou vias antioxidativas semelhantes, assim também promovendo o reparo do mesmo DNA. A privação do sono reduz a imunidade que em parte é consequência da depressão da melatonina e prolactina<sup>5</sup>.

Seguindo a linha da genética e sua relação entre sono e influência sobre o câncer de próstata, *Dickerman* (2016) extraíu dados da Coorte Júnior Finlandesa, incluídos 11.370 gêmeos seguidos de 1981 a 2012. Durante o período de estudo, ocorreram 602 casos incidentes de câncer de próstata e 110 mortes por câncer de próstata. A regressão da COX foi utilizada para avaliar as associações entre a duração do sono da meia-idade, a qualidade do sono, o cronótipo e o trabalho por turnos com risco de câncer de próstata e mortalidade específica para câncer de próstata. Em comparação com os cronotipos matutinos, os tipos de noturnos apresentaram um risco significativamente aumentado de câncer de próstata (HR 1,3, IC 95% 1,1, 1,6). Não encontramos associação significativa entre a duração do sono, a qualidade do sono ou o trabalho por turnos e o risco de câncer de próstata nas análises gerais e nenhuma associação significativa entre qualquer parâmetro relacionado com o sono ou circadiano. Nossos achados sugerem que o cronótipo pode estar associado ao risco de câncer de próstata e modificar a associação entre trabalho por turnos e risco de câncer de próstata<sup>3</sup>.

No seu trabalho intitulado “Circadian Clock genes and risk of fatal prostate cancer”, este grupo estudou polimorfismos nos genes reguladores do relógio circadiano. O mecanismo molecular do sistema circadiano baseia-se em uma série de loops de feedback positivo e negativo transcrição-transcrição, regulados por uma série de genes do relógio. Os genes primários do relógio circadiano em mamíferos foram propostos para ser: *CLOCK*, *neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2)*, *aryl*

*hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (ARNTL), cryptochrome 1 (CRY1), cryptochrome 2 (CRY2), period 1 (CRY2) PER1), period 2 (PER2), pperiod 3 (PER3), and casein kinase 1-epsilon (CSNK1E).* O gene *TIMELESS* atua em conjunto com esses genes e produtos desses processos e está envolvido em respostas de pontos de controle de danos ao DNA. Os genes *MTNR1a* e *MTNR1b* codificam os receptores da melatonina que são responsáveis pela mediação dos efeitos a jusante da melatonina, incluindo os receptores de melatonina no *NSC (núcleo supraquiasmático)*. Utilizou-se regressão linear para avaliar a associação entre os SNPs (*single-nucleotide polymorphisms*) e os primeiros níveis da urina 6-sulfatoximelatonina da manhã. Estudos mostram que esses genes do relógio circadiano e seus produtos interagem com caminhos biológicos relacionados ao câncer para ajudar a regular e controlar a expressão da apoptose, genes do ciclo celular, genes supressores de tumores e genes que codificam fatores de transcrição. As mutações nos genes do relógio central mostraram alterar a ritmicidade circadiana em roedores e resultaram em crescimento neoplásico, resposta deficiente ao DNA e crescimento acelerado de tumores malignos em modelos experimentais. Entre os 1.352 homens do estudo AGES-Reykjavik com dados genéticos disponíveis, identificamos 138 casos de câncer de próstata, dos quais 24 fatais e 1.214 não-casos. Não encontramos uma associação forte e consistente entre a variação nos genes do relógio circadiano central e o risco fatal de câncer de próstata, mas observou associações baseadas em genes nominalmente significativas com câncer de próstata fatal e níveis de 6-sulfatoximelatonina<sup>21</sup>.

Recentemente, a poluição luminosa sob a forma de luz artificial à noite (ALAN) foi detectado como causa de câncer de mama, sendo a melatonina o mediador para tal. ALAN também pode aumentar o risco de câncer colorretal em trabalhadores noturnos<sup>1</sup>. Foram então realizados dois estudos ecológicos como segue:

A associação entre luz artificial a noite e o câncer de próstata na cidade de Gwangju e Província de Jeolla do Sul na Coreia do Sul. Estudaram a associação entre ALAN (luz artificial a noite) e câncer de próstata em 27 distritos dentro da cidade de Gwangju e áreas urbanas e rurais da Província de Jeolla do Sul na Coreia do Sul. Analisaram a correlação entre ALAN e a incidência de uma variedade de câncer por análise de regressão de Poisson, após ajuste por fatores de risco de confusão, como tabagismo, consumo, obesidade, estresse, poluição do ar

(partículas <10 µm de diâmetro), urbanização ( proporção de área urbanizada) e a taxa de seleção de câncer. Curiosamente, a incidência de câncer de próstata foi significativamente associada ao ALAN (taxa de risco = 1,02, p = 0,0369) e à urbanização (razão de risco = 1,06, p = 0,0055). Em particular, comparando a incidência de câncer de próstata em 25% e 75% de ALAN, a razão de risco foi de 1,726 (12,6 em 7,3, respectivamente). Não foi observada associação significativa entre ALAN e outros tipos de câncer, incluindo câncer de estômago, esôfago, fígado, pancreático, laringe, pulmão, traqueal, bexiga e cérebro e sistema nervoso central, bem como linfoma e mieloma múltiplo. Em conclusão, este estudo mostra que uma alta incidência de câncer de próstata pode ser associada de forma independente à poluição luminosa e à urbanização, que representam fatores significativos no rápido processo de industrialização da Coréia do Sul<sup>22</sup>.

Outro estudo ecológico foi realizado de Janeiro a junho de 2015 sobre dados secundários de 158,0 países. Taxa de incidência padronizada pela idade (ASR) de todas as formas de câncer, pulmão, mama, câncer colorretal e próstata foram as variáveis de resultado. Dados sobre o ASR das neoplasias em cada país foram obtidos da Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC).

A exposição foi à luz artificial à noite (ALAN) em as áreas protegidas, representadas pelos indicadores espaciais Indicador de poluição luminosa da área protegida (PALI) e Indicador de Influência Humana da Área Protegida (PAHI) (Aubrecht et al, 2010). PALI representa a exposição direta das áreas protegidas para ALAN. À medida que a luz emitida da fonte pode se espalhar e espalhar com a ajuda de mídia como água, moléculas de ar e partículas em suspensão para levar isso em consideração, o indicador que mede a luz exposição a 5,0 km da fonte de iluminação influência generalizada da ALAN devido à influência humana nas áreas protegidas é representado pelo PAHI.

Os dados relativos a PALI e PAHI foram obtidos a partir do Avaliação global da poluição luminosa pelo centro para a Rede Internacional de Informações sobre Ciência da Terra. Todas as formas de câncer, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal e câncer de próstata foram significativamente positivamente correlacionado com PALI e PAHI, mais forte para PAHI. A luz artificial à noite é significativamente correlacionado para todas as formas de câncer, incluindo pulmão, mama, colorretal e próstata<sup>23</sup>.

## 6 CONCLUSÃO

Verificando as pesquisas supracitadas, verificou-se que a grande maioria faz menção positiva ao tema, correlacionando o trabalho noturno com um aumento da chance do trabalhador evoluir com câncer de próstata. Entretanto, o tema é vasto e com muitos vieses de pesquisa, assim como os horários de trabalho fixo e rotativo, a relação epigenética e de hereditariedade, o tipo de trabalho envolvido, alimentação, estresse emocional, o iluminamento no ambiente de trabalho, tabagismo e outros mais.

Entretanto as duas maiores coortes, realizadas por *Gapstur* (2014) e *Heikkila* (2016), obtiveram conclusões negativas para associação do trabalho em turnos com o desfecho fatal do câncer de próstata e com o simples aparecimento desta mesma neoplasia, respectivamente.

Os trabalhos ecológicos relacionando a luz artificial com câncer, inclusive próstata, e que são, em tese, àqueles com maior número de participantes, falam a favor da relação entre as neoplasias e o iluminamento adequado durante à noite, o que tem muito a ver com a hipótese em questão nesta revisão.

Uma situação muito específica foi citada no trabalho de *Kubo* (2006), em que observou que o trabalho em turnos rotativos parece ser deletério para saúde, enquanto o turno fixo noturno não.

Os trabalhos, por sua vez, são escassos nos últimos quinze anos, e observa-se que a causa do câncer prostático, por ser multifatorial, ainda não está bem definida. Porém, existe uma idéia bem argumentada de que a insônia, ou alterações do ciclo de sono, interferem diretamente na chance da pessoa desenvolver uma neoplasia de próstata.

É necessário, portanto, que se desenvolvam muito mais estudos à respeito, populacionais ou até experimentais, para que demonstrem finalmente se há relação do trabalho noturno ou em turnos com a incidência de câncer prostático, e qual seria o melhor ciclo ou escala de trabalho admitida afim de evitar maiores prejuízos no futuro.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata;>

2. Izu Marina et al. (2011). Trabalho noturno como fator de risco Night work as a risk factor in carcinogenesis El trabajo nocturno como un factor de riesgo en la carcinogénesis, (3), 83–95;
3. Dickerman, B. A., Markt, S. C., Koskenvuo, M., Hublin, C., Pukkala, E., Mucci, L. A., & Kaprio, J. (2016). Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes and Control*, 27(11), 1361–1370. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0815-5>;
4. Gapstur, S. M., Diver, W. R., Stevens, V. L., Carter, B. D., Teras, L. R., & Jacobs, E. J. (2014). Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer. *American Journal of Preventive Medicine*, 46(3 SUPPL. 1), S26–S33. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.033>;
5. Costa, G., Haus, E., & Stevens, R. (2010). Shift work and cancer - Considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 36(2), 163–179. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2899>;
6. Heikkila, K., Nyberg, S. T., Madsen, I. E. H., de Vroome, E., Alfredsson, L., Bjorner, J. J., ... Kivimäki, M. (2016). Long working hours and cancer risk: a multi-cohort study. *British Journal of Cancer*, 114(7), 813–818. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.9>;
7. Flynn-Evans, E. E., Mucci, L., Stevens, R. G., & Lockley, S. W. (2013). Shiftwork and prostate-specific antigen in the national health and nutrition examination survey. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(17), 1292–1297. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt169>;
8. Sigurdardottir, L. G., Markt, S. C., Rider, J. R., Haneuse, S., Gudnason, V., Czeisler, C. A., & Lockley, S. W. (2015). Urinary Melatonin Levels , Sleep Disruption , and Risk of Prostate Cancer in Elderly Men. *European Urology*, 67(2), 191–194. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.008>;
9. Smolensky, M. H., Sackett-lundeen, L. L., Portaluppi, F., Smolensky, M. H., Sackett-lundeen, L. L., & Portaluppi, F. (2015). Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight : Complementary mechanisms of circadian

- disruption and related diseases Complementary mechanisms of circadian disruption and related, 528(September). <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1072002>;
10. Robbins & Cotran – Patologia, As bases patológicas das doenças – Oitava Edição, Elsevier Editora Ltda, 2010 – páginas 1004-1005;
  11. Kubo, T., Ozasa, K., Mikami, K., Wakai, K., Fujino, Y., Watanabe, Y., ... Tamakoshi, A. (2006). Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 164(6), 549–555. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj232>;
  12. Castro, B. F. De. (2008). Melatonina , ritmos biológicos e sono - uma revisão da literatura Melatonin , biological rhythms and, 44(1), 5–11.;
  13. Yu, K., Deng, S., Sun, T., Li, Y., & Liu, Y. (2018). Melatonin Regulates the Synthesis of Steroid Hormones on Male Reproduction: A Review, 1–7. <https://doi.org/10.3390/molecules23020447>;
  14. Reinhardt, É. L., & Paulo, S. (2013). Universidade de São Paulo Faculdade de Saúde Pública Avaliação do impacto do trabalho em turnos noturnos na produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção dos hormônios melatonina e cortisol Avaliação do impacto do trabalho em turnos noturnos.;
  15. Reinhardt, É. L., Fernandes, P. A. C. M., Markus, R. P., & Fischer, F. M. (2012). Daily rhythm of salivary IL-1 $\beta$ , cortisol and melatonin in day and night workers. *Work*, 41(SUPPL.1), 5788–5790. <https://doi.org/10.3233/WOR-2012-0952-5788>;
  16. Kubo, T., Oyama, I., Nakamura, T., Kunimoto, M., Kadowaki, K., Otomo, H., ... Matsuda, S. (2011). Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers. *International Journal of Urology*, 18(3), 206–211. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02714.x>;
  17. Mirick, D. K., Bhatti, P., Chen, C., Nordt, F., Stanczyk, F. Z., & Davis, S. (2013). Night Shift Work and Levels of 6-Sulfatoxymelatonin and Cortisol in Men, (18), 1079–1088. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1377>;
  18. Papantoniou, K., Pozo, O. J., Espinosa, A., Marcos, J., Castano-Vinyals, G.,

- Basagana, X., ... Kogevinas, M. (2015). Increased and Mistimed Sex Hormone Production in Night Shift Workers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 24(5), 854–863. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1271>;
19. Parent, M. É., El-Zein, M., Rousseau, M. C., Pintos, J., & Siemiatycki, J. (2012). Night work and the risk of cancer among men. *American Journal of Epidemiology*, 176(9), 751–759. <https://doi.org/10.1093/aje/kws318>;
  20. Hammer, G. P., Emrich, K., Nasterlack, M., Blettner, M., & Yong, M. (2015). Schichtarbeit und inzidenz von prostatakarzinomen bei industriearbeitern: Historische kohortenstudie in einem Deutschen chemieunternehmen. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(27–28), 463–470. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0463>;
  21. Markt, S. C., Valdimarsdottir, U. A., Shui, I. M., Sigurdardottir, L. G., Rider, J. R., Tamimi, R. M., ... Mucci, L. A. (2015). Circadian clock genes and risk of fatal prostate cancer, 25–33. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0478-z>;
  22. Kim, K. Y., Lee, E., Kim, Y. J., Kim, J., Young, K., Lee, E., ... Lee, E. (2016). The association between artificial light at night and prostate cancer in Gwangju City and South Jeolla Province of South Korea The association between artificial light at night and prostate cancer in Gwangju. *Chronobiology International*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1259241>;
  23. Al-Naggar, R. A., & Anil, S. (2016). Artificial Light at Night and Cancer: Global Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 17(10), 4661–4664. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.10.4661>.