

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÍVEL DOUTORADO**

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

SÃO LEOPOLDO/RS

2017

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto
Orientadora externa: Profa. Dra. Elisabete Weiderpass Vainio

SÃO LEOPOLDO/RS
2017

G215e Garcez, Anderson da Silva.

Estresse e síndrome metabólica: estudo caso-controle em mulheres trabalhadoras de turnos e revisão sistemática da literatura / Anderson da Silva Garcez. – 2017.

241 f. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) – Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, São Leopoldo, 2017.

“Orientadora: Prof. Dr^a. Maria Teresa Anselmo Olinto ; orientadora externa: Prof^a. Dr^a. Elisabete Weiderpass Vainio.”

1. Epidemiologia. 2. Doenças crônicas. 3. Síndrome metabólica.
I. Título.

CDU 616-036.22

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Bibliotecária: Bruna Sant'Anna – CRB 10/2360)

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

São Leopoldo, 28 de março de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Alessandra Peres

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

(Avaliadora Externa)

Profa. Dra. Raquel Canuto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

(Avaliadora Externa)

Profa. Dra. Vera Maria Vieira Paniz

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

(Avaliadora Interna)

Profa. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

Ingressar no doutorado foi uma importante conquista na minha trajetória acadêmica. Durante este processo de formação construí uma percepção mais ampliada e reflexiva da produção do conhecimento científico no campo da Saúde Coletiva. Mas para que essa construção fosse possível, muitos autores foram importantes.

Primeiramente gostaria de agradecer à professora Maria Teresa Anselmo Olinto, pela oportunidade de fazer parte de uma de suas pesquisas e por todo o incentivo e confiança durante esse percurso de intensa aprendizagem. Um agradecimento especial também às professoras Elisabete Weiderpass Vainio, pela disponibilidade, acolhimento e orientação no exterior e pelas grandes contribuições na elaboração desta tese; à professora Vera Maria Vieira Paniz, que durante o mestrado me oportunizou grandes conhecimentos; e à professora Raquel Canuto, pela parceria em importantes momentos de debates e reflexões, além de toda a disposição para me ajudar quando necessário.

Agradeço também às professoras Poli Mara Spritzer, Aline Marcadenti e Tonantzin Ribeiro Gonçalves pelas contribuições para a qualificação desta tese.

Aos amigos e colegas Eliseu Miranda de Assis e Guilherme Watte pelo incentivo e disposição para me ajudar quando necessário. Aos colegas de doutorado mais próximos e também àqueles nem tão próximos, pois a convivência e o respeito também foram aprendizados importantes nesse período.

À Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico - CNPq, pelo fomento a uma pós-graduação de qualidade e de bolsas de estudos visando o aprimoramento do ensino e da pesquisa no país.

Aos meus colegas de trabalho do Departamento Municipal de Água e Esgotos, em especial a Eduardo Moreira de Fraga, pelo estímulo e apoio.

E à minha família e amigos, pelo incentivo na continuidade dos estudos.

A todos os autores envolvidos nesta história, meu sincero agradecimento.

Somos pelo menos sete bilhões de pessoas neste planeta...

Sete bilhões de possibilidades. Ou, de impossibilidades...

Somos bilhões de ideias por segundo, a todo instante...

Somos infinitas possibilidades...

(adaptado campanha institucional Unisinos)

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PROJETO DE PESQUISA	15
RELATÓRIO DE PESQUISA	181
ARTIGO ORIGINAL	221
ARTIGO DE REVISÃO	225
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	231
ANEXOS	233

APRESENTAÇÃO

Todo processo de formação acadêmica é caracterizado pela idealização e construção de um trabalho de conclusão, que dependendo do nível da titulação, recebe um nome específico e apropriado. Este volume apresenta a realização de um trabalho de conclusão, adequadamente denominado de tese, pois é produto de uma pesquisa para conclusão de doutorado em Saúde Coletiva.

De acordo com o regimento interno do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), esta tese de doutorado é composta por três partes, apresentadas na seguinte ordem:

- 1) Projeto de Pesquisa: corresponde ao detalhamento do planejamento do processo de produção da investigação científica, contemplando, dentre os seus principais tópicos, a revisão de literatura e o método utilizado. A sua exequibilidade foi avaliada e aprovada em Exame de Qualificação, realizado no dia 16 de agosto de 2016.
- 2) Relatório de Pesquisa: compreende a descrição das atividades de trabalho de campo, da logística desenvolvida durante a investigação e das análises de dados realizadas.
- 3) Artigo Científico: produto final da investigação, contemplando a apresentação dos resultados originais da pesquisa por meio de sua publicação em periódico científico especializado. A presente tese contempla a produção de dois artigos científicos, descrito a seguir:

Artigo original: Salivary cortisol, perceived stress, and metabolic syndrome: a matched case-control study in female shift workers. Este artigo teve como objetivo principal investigar a relação entre estresse e síndrome metabólica em uma amostra de mulheres trabalhadoras de turnos de uma empresa frigorífica de frango do sul do Brasil. Este artigo é fruto do período de doutorado sanduíche, realizado no Instituto Karolinska (Estocolmo, Suécia), de outubro a dezembro de 2015, sob a orientação de Elisabete Weiderpass. Artigo aceito para publicação no periódico *Hormone and Metabolic Research*.

Artigo de revisão: Cortisol levels and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Este artigo teve como objetivo principal revisar a literatura científica, por meio de uma revisão sistemática com metanálise, sobre a relação entre nível de cortisol e síndrome metabólica em adultos. Artigo em preparação para submissão em periódico científico.

PROJETO DE PESQUISA

* Projeto avaliado e aprovado em Exame de Qualificação realizado no dia 16 de agosto de 2016.
(ANEXO A)

**UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÍVEL DOUTORADO**

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

SÃO LEOPOLDO/RS

2016

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa de Anselmo Olinto

SÃO LEOPOLDO/RS
2016

ANDERSON DA SILVA GARCEZ

**ESTRESSE E SÍNDROME METABÓLICA:
ESTUDO CASO-CONTROLE EM MULHERES TRABALHADORAS DE
TURNOS E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Projeto de Pesquisa apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

São Leopoldo, 16 de agosto de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Poli Mara Spritzer

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

(Avaliadora Externa)

Profa. Dra. Aline Marcadenti

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA

(Avaliadora Externa)

Profa. Dra. Tonantzin Ribeiro Gonçalves

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

(Avaliadora Interna)

Profa. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

(Orientadora)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para as definições da Síndrome Metabólica.....	29
Quadro 2. Recomendações dos limites da circunferência da cintura para a definição de obesidade abdominal por organização propositora segundo a etnia.....	31
Quadro 3. Prevalência de Síndrome Metabólica em trabalhadores.....	42
Quadro 4. Características dos estudos que investigaram a associação entre nível de cortisol e síndrome metabólica.....	63
Quadro 5. Itens de composição das escalas de estresse percebido (PSS).....	73
Quadro 6. Características dos estudos que investigaram a associação entre estresse percebido e síndrome metabólica	83
Quadro 7. Componentes da Síndrome Metabólica para mulheres segundo a definição harmonizada - Joint Interim Statement, 2009.....	96
Quadro 8. Características das variáveis explanatórias utilizadas no estudo.....	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA): produção e regulação da secreção do hormônio cortisol	50
Figura 2. Fórmula estrutural do hormônio cortisol (estrutura química/molecular)	51
Figura 3. Ritmo circadiano do hormônio cortisol	52
Figura 4. Diagrama dos mecanismos envolvidos entre o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), cortisol e o desenvolvimento de síndrome metabólica.....	71
Figura 5. Modelo conceitual e de análise multivariável do estudo	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACE	American College of Endocrinology
ACP	Análise de Componentes Principais
ACS	Agente Comunitário de Saúde
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico Hipofisário
AHA	American Heart Association
AUC	Area Under the Curve
α	Alpha de Cronbach
CAR	Cortisol Awakening Response
CBG	Corticosteroid Binding Globulin
CC	Circunferência da Cintura
CDS	Chinese Diabetes Society
cm	centímetros
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CV	Coeficiente de Variação
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Mellitus
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Desvio-Padrão
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FIA	Fluoro Immuno Assay
g/mol	gramas por mol
GA	Glicemia Alterada
GEA-study	Genética de la Enfermedad Aterosclerosa
GJ	Glicemia de Jejum
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	High-Density Lipoprotein-Cholesterol
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
ISSL	Inventário de Sintomas de Stress para Adultos

JIS	Joint Interim Statement
k	Índice Kappa
kg/m ²	quilograma por metro ao quadrado
KMO	Índice Kaiser-Meyer-Olkin
LIA	Line Immuno Assay
LSH-study	Life conditions, Stress and Health
µg/dL	micrograma por decilitro
µl	microlitro
mg/dL	miligrama por decilitro
mm Hg	milímetros de mercúrio
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
ng/mL	nanograma por mililitro
nmol/L	nanomol por litro
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
<i>P</i>	valor-P
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PPGSC	Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
PSS	Perceived Stress Scale
PSS-4	Perceived Stress Scale com quatro (4) itens
PSS-10	Perceived Stress Scale com dez (10) itens
<i>r</i>	Coefficiente de Correlação Linear
RAC	Relação Albumina / Creatinina
RCQ	Razão Cintura-Quadril
RI	Resistência à Insulina
RIA	Radio Immuno Assay
RO	Razão de Odds
RR	Risco Relativo
SAG	Síndrome da Adaptação Geral
SM	Síndrome Metabólica
TEA	Taxa de Excreção de Albumina na Urina
TG	Triglicerídeos
TGD	Tolerância a Glicemia Diminuída
TNDH	Taiwan National Department of Health
UNISINOS	Universidade do Vale do Rio dos Sinos
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	25
2 REVISÃO DA LITERATURA	27
2.1 SÍNDROME METABÓLICA	27
2.1.1 Definição/Histórico	28
2.1.2 Prevalência de Síndrome Metabólica	32
2.1.3 Prevalência de Síndrome Metabólica em Trabalhadores	38
2.1.4 Fatores de Risco para Síndrome Metabólica	43
2.2 ESTRESSE	47
2.2.1 Cortisol	50
2.2.1.1 Cortisol salivar	53
2.2.1.2 Cortisol e Síndrome Metabólica	61
<i>2.2.1.2.1 Aspectos Neuroendócrinos entre Cortisol e Síndrome Metabólica</i>	<i>71</i>
2.2.2 Estresse Percebido	72
2.2.2.1 Escala de Estresse Percebido	72
2.2.2.2 Estresse Percebido e Síndrome Metabólica	81
2.3 TRABALHO EM TURNOS	87
2.3.1 Trabalho em Turnos e Síndrome Metabólica	88
2.3.2 Trabalho em Turnos e Estresse	89
3 OBJETIVOS	91
3.1 OBJETIVO GERAL	91
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	91
4 JUSTIFICATIVA	92
5 HIPÓTESES	94
6 MÉTODO	95
6.1 DELINEAMENTO	95
6.2 SELEÇÃO DOS CASOS	96
6.3 SELEÇÃO DOS CONTROLES	97
6.4 EXPOSIÇÕES DE INTERESSE	98
6.5 POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO	99
6.6 LOGÍSTICA	100
6.7 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS	100
6.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	100
6.9 APRESENTAÇÃO E DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	102
6.10 ASPECTOS ÉTICOS	104
7 CRONOGRAMA	105
8 ORÇAMENTO	106
9 REFERÊNCIAS	107
APÊNDICES	135
APÊNDICE A - PROTOCOLO DE PESQUISA (ARTIGO DE REVISÃO)	137
ANEXOS	159
ANEXO A - SALIVETTE®	161
ANEXO B - FORMULÁRIO DE COLETA SALIVAR	162
ANEXO C - QUESTIONÁRIO	163
ANEXO D - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA (ABEP)	168
ANEXO E - MANUAL DE INSTRUÇÕES	169
ANEXO F - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	179

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição clínica complexa, definida pela presença concomitante, em um mesmo indivíduo, de pelo menos três comorbidades (alterações metabólicas): hipertensão arterial, glicemia de jejum alterada ou diabetes mellitus, hipertrigliceridemia (nível elevado de triglicérides), baixa concentração de HDL (lipoproteínas de alta densidade) e obesidade central/abdominal (ALBERTI et al., 2009). A ocorrência simultânea destes fatores está fortemente associada com o aumento do risco de doenças cardiovasculares (cardiometabólicas) e com a mortalidade geral (FARIAS, PEREIRA e ROSA, 2010; GALASSI, REYNOLDS e HE, 2006; GAMI et al., 2007; GRUNDY, 2007; LI, W. et al., 2008; MOTTILLO et al., 2010; WU, LIU e HO, 2010). Além disso, destaca-se que o gênero se constitui um aspecto importante na relação entre SM com problemas cardiovasculares e mortalidade, visto estas serem mais significativas nas mulheres do que em homens (KRAGELUND et al., 2007; REGITZ-ZAGROSEK, LEHMKUHL e MAHMOODZADEH, 2007; REGITZ-ZAGROSEK, LEHMKUHL e WEICKERT, 2006).

A SM tornou-se um dos maiores desafios de saúde da atualidade, visto que estimativas apontam uma prevalência de SM entre 20% e 30% na população mundial de adultos (GRUNDY, 2008; OLADEJO, 2011). O Brasil segue a tendência observada nos demais países do mundo, considerando que aproximadamente 30% da população brasileira apresenta SM (DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013). O crescente número de casos de SM pode estar relacionado às mudanças ocorridas no estilo de vida e no padrão alimentar dos indivíduos, ao envelhecimento das populações e, possivelmente, às situações de estresse do cotidiano (GOTTLIEB, CRUZ e BODANESE, 2008). Como consequência dessas modificações, observa-se uma transição epidemiológica no perfil de morbimortalidade da população, nas últimas décadas, com predomínio de doenças crônicas não-transmissíveis (CALDWELL, 2001; SCHRAMM et al., 2004).

A SM possui uma patogênese multifatorial, sendo que os principais fatores de risco conhecidos por aumentar a sua prevalência são a resistência à insulina, obesidade, idade avançada, alterações genéticas e alterações hormonais (ECKEL, GRUNDY e ZIMMET, 2005). Neste contexto, o estresse tem sido apontado como um possível fator de risco psicológico para o desenvolvimento de SM (CHROUSOS, 2000; ROSMOND, 2005). O estresse envolve uma série de alterações no sistema nervoso autônomo e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) que podem estar envolvidos na etiologia da SM por meio de uma maior produção do hormônio cortisol (ANAGNOSTIS et al., 2009; PASQUALI et al., 2006; WANG, 2005). Esta relação é possivelmente explicada por uma adaptação às

alterações dos níveis de cortisol, gerando uma ação sobre os componentes metabólicos da SM (ANAGNOSTIS et al., 2009; BJÖRNTORP e ROSMOND, 1999).

A exposição à algumas características relacionadas ao trabalho, como por exemplo o trabalho em turnos, se mostram desfavoráveis e importantes para a saúde do trabalhador, bem como podem estar associadas com o desenvolvimento de problemas relacionados à saúde (RAJARATNAM e ARENDT, 2001; WANG, X. S. et al., 2011). Neste sentido, o trabalho em turnos, incluindo o trabalho noturno, tem se mostrado um potencial fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas como a SM (WANG et al., 2014; WANG, X. S. et al., 2011). O trabalho em turnos também tem demonstrado uma associação significativa com a dessincronização do ritmo circadiano, problemas de sono e distúrbios psicológicos (BOIVIN e BOUDREAU, 2014; PUTTONEN, HARMA e HUBLIN, 2010).

Em vista do exposto, este projeto tem por objetivo principal investigar a relação entre estresse e SM em uma amostra de mulheres trabalhadoras de turnos de uma empresa frigorífica de frango do sul do Brasil. Esta pesquisa irá mensurar o estresse por meio do nível de cortisol, como um biomarcador fisiológico do estresse, e por meio de uma escala de percepção de estresse, como marcador dos níveis de estresse psicológico percebido.

A temática do presente projeto encontra-se dentro da área da Saúde Coletiva, na subárea da Epidemiologia, com enfoque na epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis e epidemiologia de grupos populacionais (saúde da mulher e saúde do trabalhador). Este projeto é composto por uma revisão da literatura, seguido da descrição dos métodos e materiais utilizados para a obtenção dos resultados. Ademais, este projeto de pesquisa comporá parte de uma tese de doutorado, ao qual também contemplará um relatório de trabalho de campo e dois artigos científicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os subtítulos apresentados a seguir têm como objetivo principal contextualizar o problema de pesquisa a ser investigado neste projeto, incluindo a apresentação de conceitos, definições e abordagens metodológicas, bem como o estado atual do conhecimento e produção científica sobre o tema. Essa análise ajudará a definir melhor o objeto de estudo e a selecionar teorias, procedimentos e instrumentos mais adequados. Além disso, a familiaridade com a literatura produzida na área permitirá selecionar os estudos mais pertinentes para efeito de comparação e discussão dos resultados obtidos, indicação da contribuição que o presente estudo pretende trazer a expansão do conhecimento científico e para evitar uma pobreza interpretativa dos achados. As referências utilizadas e inseridas na presente revisão da literatura foram obtidas por meio de buscas em bases de dados eletrônicas da área da saúde/medicina/psicologia (PubMed/MEDLINE e PsycInfo/APA), priorizando-se os estudos mais recentes e relevantes para esta investigação.

2.1 SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome Metabólica (SM) consiste em um conjunto de alterações metabólicas e possui como critério de definição a presença concomitante, em um mesmo indivíduo, de pelo menos três dos seguintes componentes: hipertensão arterial, intolerância à glicose ou diabetes mellitus, hipertrigliceridemia (nível elevado de triglicérides), baixa concentração de HDL (lipoproteínas de alta densidade) e obesidade central/abdominal (ALBERTI et al., 2009). Esta definição para a SM é a mais recente e consiste no resultado de um consenso entre diversos órgãos internacionais da área da saúde (*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity*), publicado no ano de 2009, como o objetivo de criar uma harmonização para a definição da SM. Este processo decorreu-se em virtude da existência e utilização de mais de um critério para a definição da SM pelos estudos científicos, o que dificultava a comparabilidade dos seus resultados.

2.1.1 Definição/Histórico

A contextualização do processo de definição da SM ao longo do tempo, até o seu mais recente consenso de harmonização no ano de 2009, destaca-se pela atuação de diversas organizações internacionais que estabeleceram diferentes critérios para o diagnóstico da SM (Quadro 1, a seguir). Independentemente das definições recomendadas durante este período, os componentes adotados para a caracterização da SM foram semelhantes, incluindo principalmente a presença de obesidade (com destaque para a obesidade abdominal), níveis pressóricos elevados, glicemia e triglicérides elevados e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C).

A primeira definição, estabelecida em 1998 pela *World Health Organization* (WHO), apresentava como característica principal a presença da resistência à insulina ou pela alteração do distúrbio do metabolismo da glicose como um dos componentes fundamentais para o diagnóstico da SM, juntamente com a presença de dois ou mais componentes (ALBERTI e ZIMMET, 1998). Posteriormente, em 1999, preservando os mesmos componentes estabelecidos em 1998 e propondo alterações nos parâmetros da pressão arterial diastólica e da relação albumina/creatinina, referente ao componente da microalbuminúria, uma nova atualização foi proposta pela WHO (WHO, 1999). Destaca-se, que a microalbuminúria foi utilizada como um dos componentes para o diagnóstico da SM apenas nas duas primeiras definições estabelecidas pela WHO, pois as definições seguintes não fizeram uso deste componente dentre os seus critérios. Ainda em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) propôs uma modificação dos critérios estabelecidos pela WHO excluindo a presença de diabetes como um dos componentes para o diagnóstico da SM e priorizando a presença de resistência à insulina (hiperinsulinemia) dentre os seus critérios de definição e considerando a medida da circunferência da cintura para a avaliação da obesidade (BALKAU e CHARLES, 1999).

Em 2001, o *U.S. National Institute of Health*, por meio do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e sugeriu um novo critério para a definição da SM com um foco maior para o risco de doenças cardiovasculares (Executive Summary of The 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), 2001). Diferentemente da proposta estabelecida pela WHO, a nova definição apresentava uma maior aplicabilidade na prática clínica, pois esta excluiu o componente da resistência à insulina e tornou as medidas de triglicérides e de HDL-C como componentes independentes dentre os critérios para o diagnóstico da SM. Além disso, o critério proposto foi considerado simples, pois requeria a presença de três ou

mais componentes dentre o total de cinco avaliados, ou seja, sem priorizar um componente em específico para a definição da SM.

Quadro 1. Critérios para as definições da Síndrome Metabólica

DEFINIÇÃO	COMPONENTES	CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO
WHO 1998	Glicemia (DM, TGD, GA, conforme critérios da WHO); Resistência à insulina (Consumo de glicose menor do que o último quartil); Pressão arterial (PAS \geq 160, PAD \geq 90mmHg); Dislipidemia (TG \geq 150mg/dL e/ou HDL-C<35mg/dL em homens e <39mg/dL em mulheres); Antropometria (RCQ>0,90 em homens e >0,85 em mulheres e/ou IMC \geq 30kg/m ²); Microalbuminúria (TEA \geq 20 μ g/min ou RAC \geq 20mg/g)	Alteração na glicemia e em 2 ou mais componentes
WHO 1999	Glicemia (DM, TGD, GA, conforme critérios da WHO); Resistência à insulina (Consumo de glicose menor do que o último quartil); Pressão arterial (PAS \geq 140, PAD \geq 90mmHg); Dislipidemia (TG \geq 150mg/dL e/ou HDL-C<35mg/dL em homens e <39mg/dL em mulheres); Antropometria (RCQ>0,90 em homens e >0,85 em mulheres e/ou IMC \geq 30kg/m ²); Microalbuminúria (TEA \geq 20 μ g/min ou RAC \geq 30mg/g)	Alteração na glicemia e em 2 ou mais componentes
EGIR 1999	Glicemia (GJ \geq 110mg/dL); Resistência à insulina (RI ou hiperinsulemia superior a 25%); Pressão arterial (PAS \geq 150, PAD \geq 90mmHg ou tratamento); Dislipidemia: (TG \geq 177mg/dL e/ou HDL-C<39mg/dL ou tratamento); Antropometria (CC \geq 94cm em homens e \geq 85 em mulheres)	Alteração na resistência à insulina e em 2 ou mais componentes
NCEP-ATP III 2001	Glicemia (GJ \geq 110mg/dL); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres); Antropometria (CC>102cm em homens e >88 em mulheres)	Presença de 3 ou mais dentre os 5 componentes
ACE/AACE 2002	Glicemia (GJ \geq 110mg/dL e \leq 126 ou \geq 140mg/dL e \leq 200mg/dL após 2 horas de sobrecarga oral de glicose); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres); Antropometria (IMC \geq 25kg/m ²); Hereditariedade (história familiar de DMT2, hipertensão, ou DAC, síndrome do ovário policístico, estilo de vida sedentário, idade avançada, grupo étnico suscetível à DMT2 ou DAC)	Presença de componentes não especificados. Julgamento clínico baseado nos fatores de risco (critério de definição considerado complexo)
NHLBI/AHA 2004	Glicemia (GJ \geq 100mg/dL); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres); Antropometria (CC>102cm em homens e >88 em mulheres)	Presença de 3 ou mais dentre os 5 componentes
AHA/NHLBI 2005	Glicemia (GJ \geq 100mg/dL ou tratamento); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg ou tratamento); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL ou tratamento); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres ou tratamento); Antropometria (CC \geq 102cm em homens e \geq 88 em mulheres; em Americanos asiáticos: CC \geq 90cm em homens e \geq 80 em mulheres)	Presença de 3 ou mais dentre os 5 componentes
IDF 2005	Glicemia (GJ \geq 100mg/dL ou diagnóstico prévio de DMT2); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg ou tratamento); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL ou tratamento); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres ou tratamento); Antropometria (CC com pontos de corte específicos para cada etnia)	Presença obrigatória de obesidade abdominal juntamente com 2 ou mais componentes
JIS 2009 (Harmonização)	Glicemia (GJ \geq 100mg/dL ou tratamento); Pressão arterial (PAS \geq 130, PAD \geq 85mmHg ou tratamento); Triglicerídeos (TG \geq 150mg/dL ou tratamento); HDL-C (<40mg/dL em homens e <50mg/dL em mulheres ou tratamento); Antropometria (CC com pontos de corte específicos para cada população)	Presença de 3 ou mais dentre os 5 componentes

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ACE, American College of Endocrinology; AHA, American Heart Association; CC, circunferência da cintura; DAC, doença arterial coronariana; DM, Diabetes Mellitus; DMT2, Diabetes Mellitus tipo 2; EGIR, European Group for the Study of Insulin Resistance; GA, glicemia alterada; GJ, glicemia de jejum; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; IDF, International Diabetes Federation; IMC, Índice de Massa Corporal; JIS, Joint Interim Statement; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; RAC, relação albumina / creatinina; RCQ, razão cintura-quadril; RI, resistência à insulina; TEA, taxa de excreção de albumina na urina; TG, triglicerídeos; TGD, tolerância a glicemia diminuída; WHO, World Health Organization.

Referências: Quadro elaborado com base nos estudos de FORD, LI e ZHAO (2010) e DASKALOPOULOU et al. (2006)

Já em 2002, a *American College of Endocrinology* (ACE) e a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) estabeleceram um conjunto de critérios clínicos para o que se denominaria 'síndrome de resistência à insulina' (EINHORN et al., 2003). Contudo, como a definição apresentada dependia de um julgamento baseado nos fatores de risco, este foi considerado complexo e pouco utilizado para o diagnóstico da SM.

Após três anos, em 2004, uma revisão dos critérios para o diagnóstico da SM foi apresentada pela *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) e *American Heart Association* (AHA) (GRUNDY et al., 2004). Nesta revisão foi sugerida a manutenção dos critérios previamente adotados pela definição da NCEP-ATP III de 2001, incluindo a alteração do ponto de corte da glicemia de jejum de 110 para 100 mg/dL em decorrência das modificações realizadas pela *American Diabetes Association* (ADA) para o diagnóstico de diabetes. A presente definição ficou conhecida como NCEP-ATP III revisado. Contudo, no ano seguinte, em 2005, os mesmos órgãos estabeleceram pequenas alterações na definição apresentada em 2004, ao incluírem a realização de tratamento como uma das formas de presença/positividade para os componentes da glicemia, pressão arterial, triglicérides e HDL-C, além de um ponto de corte da circunferência da cintura específico para americanos de origem asiática (GRUNDY et al., 2005).

As diferentes definições propostas ao longo dos anos conduziram para uma dificuldade de comparação dos resultados encontrados por diferentes estudos, em decorrência da aplicação de diferentes definições da SM e pelo uso de pontos de cortes para a obesidade abdominal sem considerar as características étnicas das populações (MISRA, WASIR e VIKRAM, 2005; TAN et al., 2004). Assim, em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs uma nova definição para a SM caracterizada pela fusão das demais definições (WHO, EGIR e NCEP-ATP III) e pela inclusão de uma especificidade étnica para os pontos de corte da circunferência da cintura (ALBERTI, ZIMMET e SHAW, 2006; ALBERTI et al., 2005). Para os caucasianos, independentemente da região de habitação, foi estabelecido o uso do mesmo ponto de corte proposto na definição EGIR de 1999 e outros pontos de corte foram estipulados para os grupos étnicos de chineses, japoneses e sul-asiáticos. Além disso, a principal diferença da definição proposta pela IDF, em relação às anteriores, foi estabelecer a presença de obesidade abdominal como um componente essencial e imprescindível para o diagnóstico da SM, juntamente com a presença de outros dois componentes dentre os quatro restantes. A explicação apresentada para a obrigatoriedade da obesidade abdominal decorreu-se devido a sua forte associação com doenças cardiovasculares e com os outros componentes da SM.

Após o debate, iniciado em 2005, sobre uma tentativa de se estabelecer um consenso entre as diferentes definições utilizadas para a SM e, ao mesmo tempo, que

diferenças étnicas fossem consideradas para a sua definição, as principais organizações envolvidas neste processo se reuniram e declararam um consenso de harmonização (JIS - *Joint Interim Statement*) sobre a definição da SM em 2009 (ALBERTI et al., 2009). Dentre as principais características da definição harmonizada destacam-se a não diferenciação dentre os seus cinco componentes para o diagnóstico da SM e a recomendação de valores dos pontos de corte da circunferência da cintura para a classificação da presença de obesidade abdominal, conforme as características antropométricas específicas de cada população, considerando a sua etnia, nacionalidade e regionalização (Quadro 2). Apesar da discussão em relação às características étnicas, aponta-se uma ineficiência da circunferência da cintura para verificar a presença de obesidade abdominal em pessoas com obesidade severa (DRAPEAU et al., 2007). A partir da definição harmonizada da SM, uma vez utilizada como critério padrão, espera-se superar a dificuldade de análise temporal da SM.

Quadro 2. Recomendações dos limites da circunferência da cintura para a definição de obesidade abdominal por organização proponente segundo a etnia

População	Organização	circunferência da cintura em centímetros	
		Homens	Mulheres
Europeus	IDF	≥94	≥80
Caucasianos	WHO	≥94(risco elevado) ≥102(risco muito elevado)	≥80(risco elevado) ≥88(risco muito elevado)
Estados Unidos	AHA	≥102	≥88
Canadá	Health Canada	≥102	≥88
Europeus	European Cardiovascular Societies	≥102	≥88
Asiáticos (incluindo japoneses)	IDF	≥90	≥80
Asiáticos	WHO	≥90	≥80
Japoneses	Japanese Obesity Society	≥85	≥90
China	Cooperative Task Force	≥85	≥80
Oriente Médio e mediterrâneo	IDF	≥94	≥80
Africanos subsaarianos	IDF	≥94	≥80
Etnias da América Central e do Sul	IDF	≥90	≥80

Fonte: ALBERTI et al. (2009)

AHA, American Heart Disease; IDF, International Diabetes Federation; WHO, World Health Organization

Atualmente, o termo ‘Síndrome Metabólica’ é o mais usual e comumente utilizado pelo meio científico para se referir a um conjunto de alterações metabólicas. Este termo foi proposto por um grupo de consultores da Organização Mundial da Saúde, em 1998, com o objetivo de estabelecer uma nomenclatura que pudesse ser mundialmente utilizada (ALBERTI e ZIMMET, 1998).

É interessante perceber que o processo de nomenclatura para um conjunto de alterações metabólicas se destacou a partir do final dos anos 1980, quando o termo ‘Síndrome X’ foi proposto por Reaven e Chen em 1988 (SARAFIDIS e NILSSON, 2006). Esta nomenclatura foi estabelecida pelos autores com base na descrição de um processo de “Síndrome da Resistência Insulínica” como critério fundamental para a sua definição e que não incluía a obesidade dentre os seus critérios diagnósticos (REAVEN e CHEN, 1988). Posteriormente, em 1989, a obesidade abdominal foi incorporada como um dos critérios para a SM, através de um artigo publicado por Kaplan, e que resumiu as principais características da síndrome em quatro componentes e a denominou como “Quarteto Mortal” (KAPLAN, 1989). Apesar de ter tido destaque nesta época, outros termos e nomenclaturas já haviam sido utilizados para descrever a coexistência dos diferentes componentes da SM, incluindo os termos: síndrome plurimetabólica, síndrome de hiperuricemia e trissíndrome metabólica (SARAFIDIS e NILSSON, 2006).

No Brasil, a primeira e atual diretriz para o diagnóstico e tratamento da SM foi publicada em 2005 pelas principais sociedades brasileiras da área da saúde (SBH et al., 2005). A presente diretriz recomenda a utilização dos critérios estabelecidos pelo *National Institute of Health* de 2001 para a definição da SM (Executive Summary of The 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), 2001), devido a sua praticidade e simplicidade, apesar de uma nova recomendação ter sido publicada pela *American Heart Association* (AHA) e o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) em 2005 (GRUNDY et al., 2005). Contudo, os pontos de corte adotados para a definição da obesidade abdominal não consideravam as características da população brasileira, tendendo a ocorrer uma subestimação da prevalência de SM ao utilizar os critérios da NCEP-ATP III nesta população (BARBOSA et al., 2006).

2.1.2 Prevalência de Síndrome Metabólica

A ocorrência de SM vem sendo apontada como um importante problema de saúde em decorrência de sua alta prevalência na população em geral (AGUILAR et al., 2015; CORNIER et al., 2008; FORD, GILES e DIETZ, 2002; GRUNDY, 2008). Para ratificar essa informação, diversos estudos de revisão sistemática procuraram estimar a prevalência de SM em diferentes países do mundo. Neste sentido, um estudo apontou que, na maioria dos países, entre 20% e 30% da população adulta pode ser caracterizada como tendo a SM, sendo que em algumas populações, ou segmentos da população, a prevalência pode ser

maior (GRUNDY, 2008). Ao regionalizar as prevalências por continente, verificou-se que na Europa aproximadamente um quarto dos adultos tem SM, sendo que a prevalência variou conforme a faixa etária, a localização geográfica ou as características da população. Na Ásia, identificou-se uma prevalência menor em relação a outras regiões do mundo, principalmente no sudeste da Ásia, e que pode ser explicada, em parte, pela sua população mais jovem. Já na América Latina as prevalências encontradas foram elevadas e superiores à verificada na Europa (GRUNDY, 2008).

Em consonância com as estimativas da ocorrência de SM no mundo, uma revisão sistemática, incluindo apenas países da América Latina, identificou uma prevalência geral de SM de 24,9% (MARQUEZ-SANDOVAL et al., 2011). Além disso, verificou-se uma prevalência significativamente maior nas mulheres do que entre os homens (25,3% vs. 23,2%) e entre os indivíduos com mais de 50 anos de idade.

No Brasil, uma recente revisão, incluindo um total de dez estudos sobre a prevalência de SM em adultos brasileiros, estimou que aproximadamente 30% da população brasileira apresenta SM (DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013). A revisão também verificou que a metade dos estudos analisados utilizou o critério de diagnóstico NCEP-ATP III de 2001 e que uma maior prevalência de SM foi verificada na população indígena (65,3%), enquanto a menor foi observada na população residente na zona rural (14,9%). Apesar da prevalência de SM estimada para a população brasileira estar dentro da faixa apontada para a população mundial, esta se mostrou mais elevada do que as prevalências encontradas em estudos realizados em diversos países (CORNIER et al., 2008; MARQUEZ-SANDOVAL et al., 2011). Com base nos achados verificados para os países da América Latina e do Brasil, verifica-se que as estimativas apontadas para a prevalência de SM nos países em desenvolvimento não têm sido diferentes das estimativas apontadas para os países desenvolvidos.

Os estudos realizados no Brasil sobre as características epidemiológicas da SM apresentam uma grande heterogeneidade. Acredita-se que os motivos para essas variações podem ser explicados principalmente pelas diferenças metodológicas e às características das populações pesquisadas incluindo populações de idosos (CABRERA et al., 2007; PAULA et al., 2010; RIGO et al., 2009; VIEIRA, PEIXOTO e SILVEIRA, 2014), populações de jovens (BUSTOS et al., 2007; SILVEIRA et al., 2010), estudantes universitários (BARBOSA et al., 2016), pacientes atendidos em ambulatório (BOPP e BARBIERO, 2009; FIGUEIREDO NETO et al., 2010; PICON et al., 2006), pacientes em hemodiálise (KUBRUSLY et al., 2015), pacientes em acompanhamento cardiológico (NAKAZONE et al., 2007), pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (DE OLIVEIRA et al., 2016), indivíduos hipertensos (FRANCO et al., 2009), mulheres com síndrome dos ovários

policísticos (SOARES et al., 2008), população urbana da região sudeste do país (GRONNER et al., 2011; LEITE et al., 2007; MARQUEZINE et al., 2008), moradores de zona rural (HAAB, BENVEGNÚ e FISCHER, 2012; OLIVEIRA, SOUZA e LIMA, 2006; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ et al., 2007), usuários de Unidades Básicas de Saúde (LEITÃO e MARTINS, 2012; TURI et al., 2016), descendentes de japoneses (ROSENBAUM et al., 2005), militares do nordeste (COSTA et al., 2011; FILHO e D'OLIVEIRA, 2014) e em populações indígenas (ROCHA et al., 2011; SANTOS, K. M. et al., 2012; SOARES et al., 2015). Contudo, alguns estudos procuraram investigar a prevalência de SM na população em geral, incluindo indivíduos com uma ampla faixa etária no estudo. Neste sentido, um estudo conduzido na cidade de Vitória/ES identificou uma prevalência de 29,8% de SM em amostra de 1.630 indivíduos entre 25 e 64 anos utilizando os critérios de definição da NCEP-ATP III de 2001 (SALAROLI et al., 2007). Já outro estudo, realizado no distrito de Cavunge, no semiárido da Bahia, avaliou 240 indivíduos entre 25 e 87 anos e verificou uma prevalência de 30% também utilizando o critério de definição da NCEP-ATP III de 2001 (OLIVEIRA, SOUZA e LIMA, 2006). Mais recentemente, um estudo realizado no estado do Pará/AM com 787 adultos, com média de idade de 42 anos, verificou uma prevalência de SM de 34,1% por meio do critério de definição da JIS de 2009 (FRANCA, LIMA e VIEIRA, 2016).

Alguns estudos objetivaram pesquisar a prevalência de SM em populações mais específicas, como por exemplo, indivíduos atendidos em ambulatórios de saúde. Dessa forma, em um estudo com pacientes de um ambulatório cardiológico de São Luís/MA, verificou-se uma alta prevalência de SM na população pesquisada, sendo de 62,3% nos homens e de 64,6% nas mulheres utilizando a definição proposta pela IDF em 2005 e de 48,9% nos homens e 59% nas mulheres quando aplicado os critérios de definição proposto pelo NCEP-ATP III, em ambas as definições foi verificado uma maior prevalência nas mulheres (BARBOSA, J. B. et al., 2010). Outro estudo, incluindo uma amostra de 527 mulheres atendidas em um ambulatório de climatério e cirurgia ginecológica da cidade de Caixas do Sul/RS e utilizando o critério do NCEP-ATP III, também verificou uma alta prevalência de SM (54,8%) nesta população (RODRIGUES et al., 2013). Uma alta prevalência (51,9% segundo a IDF e 42,6% pelo NCEP-ATP III) também foi observada em uma amostra de 875 mulheres de 35 a 65 anos do Programa de Saúde da Família de Pindamonhangaba/SP (SCHMITT et al., 2013).

Estudos de prevalência de SM também foram realizados com populações de idosos. Entre eles, destaca-se um estudo de base populacional na cidade de Novo Hamburgo/RS, incluindo idosos de 60 anos ou mais, que observou uma alta prevalência de SM e que esta aumentou progressivamente conforme a utilização dos critérios do NCEP-ATP III, NCEP-

ATP III revisado e da IDF, apresentando valores de 50,3%, 53,4% e 56,9%, respectivamente (RIGO et al., 2009).

Os resultados descritos anteriormente demonstram uma alta prevalência de SM entre idosos e em populações atendidas em ambulatórios. Por outro lado, baixas prevalências também são identificadas, principalmente quando a população do estudo é composta por adultos jovens. Estes resultados foram observados em dois estudos, um com 3599 jovens de 21 anos da coorte de 1982 de Pelotas/RS e outro com 2063 jovens de 28 a 29 da coorte de Ribeirão Preto/SP que identificaram uma prevalência de SM de apenas 5,9% e 7,6%, respectivamente (BUSTOS et al., 2007; SILVEIRA et al., 2010). Além de ser um problema de saúde na população adulta e em idosos, destaca-se que a SM também já é apontada pela literatura científica como um importante problema de saúde em crianças e adolescentes (FRIEND, CRAIG e TURNER, 2013; KUSCHNIR et al., 2016; MORAES et al., 2009; WITTCOPP e CONROY, 2016).

A prevalência da SM relatada pelos estudos depende em grande parte do critério utilizado para sua identificação e das características da população estudada. Quanto ao critério de definição utilizado, maiores valores de prevalência foram observados ao se utilizar o critério da IDF de 2005 em relação ao critério da NCEP-ATP III de 2001, resultado que pode ser atribuído aos pontos de corte estabelecidos para a definição da obesidade abdominal (CORNIER et al., 2008; GRUNDY, 2008). Neste sentido, um estudo realizado com uma amostra da população americana (*National Health and Nutrition Examination Survey* - NHANES IV) verificou que a prevalência da SM variou conforme o critério de definição utilizado (FORD, 2005). Ao adotar o critério de diagnóstico da NCEP-ATP III de 2001, a prevalência total da SM foi de 34,5%, enquanto que ao utilizar o critério estabelecido pela IDF de 2005, a prevalência encontrada foi de 39,0%. A mesma diferença foi verificada em um estudo realizado na Austrália que mostrou uma maior prevalência da SM (22,8%) utilizando o conceito da IDF de 2005, quando comparado com o conceito da NCEP-ATP III de 2001 (15%) (ADAMS et al., 2005). Resultados semelhantes também foram observados em estudos realizados no México (GONZALEZ-ORTIZ et al., 2006), China (LI, W. J. et al., 2008), Romênia (MATEI et al., 2008), Espanha (MARTINEZ et al., 2008; SOTO GONZALEZ et al., 2007), Grécia (ATHYROS et al., 2005), Filipinas (MORALES et al., 2008) e nas Ilhas Seicheles na região africana (KELLINY et al., 2008). Além disso, uma prevalência mais elevada de SM também foi observada pelo critério da IDF em uma amostra específica de mulheres americanas portadoras de doenças cardiovasculares (BROWN et al., 2008).

A mesma diferença foi verificada dentre os estudos realizados no Brasil e que compararam a prevalência de SM pelos critérios de definição da IDF de 2005 e NCEP-ATP III de 2001. Assim, um estudo com adultos de 23 anos de idade, pertencentes à coorte de

Pelotas de 1982, identificou prevalências de 7,8% e 12,9% para as definições NCEP-ATPIII de 2001 e IDF de 2005, respectivamente (SILVEIRA et al., 2010). Esta diferença também foi verificada entre trabalhadores bancários da cidade de Vitória/ES, onde a prevalência de SM foi de 17,2% e 22,6% de acordo com as definições da NCEP-ATP III de 2001 e IDF de 2005, respectivamente (SALAROLI et al., 2013), entre pacientes em hemodiálise de duas clínicas de Fortaleza/CE em que a prevalência de SM foi de 41,7% segundo o critério NCEP-ATP III de 2001 e de 42,6% segundo o critério da IDF de 2005 (KUBRUSLY et al., 2015), em mulheres de Pindamonhangaba/SP (prevalência de SM de 42,6% pelo NCEP-ATP III e 51,9% segundo a IDF) (SCHMITT et al., 2013), assim como em idosos de Novo Hamburgo/RS que verificou prevalências de SM de 50,3%, 53,4% e 56,9% conforme as definições NCEP-ATP III de 2001, NCEP-ATP III revisado de 2005 (AHA/NHLBI) e IDF de 2005, respectivamente (RIGO et al., 2009); em idosas de Viçosa/MG com prevalências de SM de 30,9 e 45,1 para as definições NCEP-ATP III de 2001 e IDF de 2005, respectivamente (PAULA et al., 2010); e em mulheres climatéricas atendidas em ambulatório de ginecologia com prevalências de SM de 34,7% (NCEP-ATP III de 2001) e de 49,8% (IDF de 2005) (FIGUEIREDO NETO et al., 2010).

Apesar dos achados citados anteriormente, ainda não há um consenso sobre esta possível diferença, visto que outro estudo aponta que os valores da prevalência da SM se mostraram semelhantes em determinadas populações, independentemente do critério de definição utilizado (CAMERON, SHAW e ZIMMET, 2004). Contudo, este estudo foi realizado antes da definição proposta pela IDF em 2005, possivelmente indicando que maiores diferenças de prevalências de SM entre as definições tenham vindo a ocorrer após a sua criação. Por outro lado, um estudo realizado posteriormente com o objetivo de comparar as prevalências de SM pelos critérios do NCEP-ATP III e da IDF em duas amostras populacionais norte-americanas e uma amostra populacional alemã, identificou uma maior prevalência de SM na amostra dos Estados Unidos pelo critério do NCEP-ATP III, enquanto que o critério da IDF demonstrou uma prevalência de SM 25% maior na amostra germânica (ASSMANN et al., 2007). Destaca-se, ainda, que antes dos estudos compararem a prevalência de SM verificada pelas definições NCEP-ATP III e IDF, uma diferença já havia sido constatada entre as definições NCEP-ATP III e WHO (FORD e GILES, 2003).

Mais recentemente, estudos procuraram identificar uma possível diferença entre a última definição estabelecida para a SM (JIS de 2009) em relação às definições anteriores (IDF 2005, AHA/NHLBI 2005, NHLBI/AHA 2004, NCEP-ATP III 2001 e WHO 1998). Neste sentido, um estudo com 8.836 adultos com 30 anos ou mais de idade da Malásia identificou uma prevalência significativamente maior de SM pela definição do JIS (43,4%) em relação às definições da IDF (37,4%) e NCEP-ATP III (26,5%) (RAMLI et al., 2013). O presente

estudo também identificou uma elevada concordância entre as definições IDF vs. JIS (Índice Kappa [k] = 0,867), enquanto um baixo nível de concordância foi observado entre as definições IDF e NCEP-ATP III (k = 0,580). Resultados semelhantes também foram observados em outros estudos realizados em diferentes países, tanto para uma prevalência maior de SM para a definição JIS 2009 em relação às anteriores (ATHYROS et al., 2010; LIOUDAKI et al., 2012; MORA GARCIA et al., 2012), quanto para uma maior concordância entre as definições JIS e IDF (ALKERWI et al., 2011; MORA GARCIA et al., 2012). Dentre eles, destaca-se uma pesquisa realizada com uma população de 1.107 pessoas, com idade entre 20 e 78 anos, da cidade de Qazvin no Irã, que comparou o diagnóstico da SM entre seis diferentes definições (ESMAILZADEHHA et al., 2013). Os autores identificaram que a prevalência de SM foi mais elevada por meio da definição da JIS de 2009 (39,3%) em relação às outras definições pesquisadas: 34,2% (IDF 2005), 33,0% (AHA/NHLBI 2005), 30,6% (NHLBI/AHA 2004), 26,2% (NCEP-ATP III 2001) e 28,0% (WHO 1998). Além disso, foi verificado uma excelente concordância entre as definições JIS e IDF (k = 0,902) e JIS e AHA/NHLBI 2005 (k = 0,862), enquanto a concordância entre as definições IDF e NHLBI/AHA 2004 (0,719) e entre IDF e AHA/NHLBI 2005 (0,756) foram boas. Uma prevalência mais elevada de SM também foi verificada pela definição da JIS de 2009 (33,2%), considerando os dois pontos de corte para circunferência da cintura (risco elevado e muito elevado), quando comparada as definições da IDF 2005 (32,2%) e AHA/NHLBI de 2005 (27,2%) em uma amostra de 1.555 indivíduos com 20 anos ou mais de idade da Região de Múrcia na Espanha (GAVRILA et al., 2011).

No Brasil, resultados semelhantes foram identificados em relação a comparação das definições de SM. Neste sentido, um estudo com 243 pacientes idosos (180 mulheres) com mais 60 anos de idade da cidade de Niterói/RJ verificou uma maior prevalência de SM por meio da definição do JIS (69,1%) em relação aos demais: IDF (64,1%), WHO (51,9%), NCEP-ATP III (45,2%) (SAAD et al., 2014). Já em relação ao grau de concordância entre as definições, o estudo observou um nível de concordância moderado entre a maioria delas: JIS vs. NCEP-ATP III (k = 0,53), JIS vs. WHO (k = 0,45), IDF vs. NCEP-ATP III (k = 0,55), IDF vs. WHO (k = 0,47) e NCEP-ATP III vs. WHO (k = 0,51); a única exceção entre elas foi a boa concordância verificada entre as definições JIS vs. IDF (k = 0,89).

Os resultados apresentados pelos estudos que objetivaram comparar as diferentes definições de SM demonstraram que a definição mais recente de SM (JIS 2009) tende a apontar uma maior prevalência de SM quando comparada às definições estabelecidas anteriormente. Além disso, observa-se uma alta concordância entre as últimas definições de SM propostas na literatura científica (JIS 2009 e IDF 2005). Neste sentido, o aumento na

prevalência da SM poderia ser parcialmente explicado pela utilização de critérios diagnósticos cada vez mais precisos (DESROCHES e LAMARCHE, 2007).

2.1.3 Prevalência de Síndrome Metabólica em Trabalhadores

Além dos estudos sobre a prevalência de SM, citados anteriormente, principalmente na população em geral, a ocorrência deste problema de saúde também tem sido investigada em populações específicas de trabalhadores.

No Brasil há poucos estudos sobre a prevalência de SM em trabalhadores e estes apresentam uma grande amplitude em seus resultados. Assim, um estudo com uma amostra de 258 motoristas profissionais de caminhão com média de idade de 37,5 (\pm 10,1 anos), identificou uma prevalência de SM de 24% conforme a definição de SM da NCEP-ATP III de 2001 (CAVAGIONI et al., 2008). Utilizando a mesma definição de SM, um estudo com 93 trabalhadores do setor produtivo de uma empresa de autopeças do setor metalúrgico com faixa etária entre 33 e 38 anos, verificou uma prevalência de SM de 26,8% (MORENO, MARTINO e COSTA, 2015). Já outro estudo com uma amostra de 521 bancários da cidade de Vitória/ES, com 20 anos ou mais de idade, verificou uma prevalência de 17,2% e 22,6% de SM de acordo com as definições da NCEP-ATP III de 2001 e IDF de 2005, respectivamente (SALAROLI et al., 2013). A prevalência de SM foi maior entre os homens do que nas mulheres entre a população de bancários investigada. A mesma diferença entre homens e mulheres foi verificada em outros estudos, entre eles um envolvendo 740 trabalhadores de um hospital universitário utilizando o critério da IDF de 2005 (16,2% e 11,6%, respectivamente e 12,8% na amostra total) (ROSSA, CARAMORI e MANFROI, 2012), e outro com 1.387 trabalhadores administrativos de uma indústria de petróleo por meio do critério da NCEP-ATP III de 2001 (18,2% e 5,7%, respectivamente e 15,0% na amostra total) (FELIPE-DE-MELO et al., 2011). Os resultados demonstraram uma baixa prevalência de SM entre as mulheres dentre os estudos citados, sendo que um resultado semelhante também foi observado em uma amostra de 226 profissionais de saúde com idades entre 20 e 59 anos que verificou uma prevalência de apenas 4,5% conforme a definição de SM harmonizada de 2009, sendo esta maior entre homens do que entre as mulheres, 8,6% e 3%, respectivamente (VIDIGAL et al., 2015). Neste mesmo sentido, um estudo realizado com uma amostra de 902 trabalhadores de turnos com idades entre 18 e 50 anos verificou uma prevalência de 9,3% conforme a definição de SM harmonizada de 2009, contudo, no presente estudo a prevalência de SM foi maior entre mulheres do que nos homens, 11,4% e 5,2%, respectivamente (CANUTO et al., 2015).

Estudos realizados em outros países também objetivaram identificar a prevalência de SM em populações de trabalhadores. Neste sentido, um estudo com 8.457 trabalhadores dos Estados Unidos, com 20 anos ou mais de idade, identificou uma prevalência de SM de 20,6% segundo o critério de definição proposto pela AHA/NHLBI de 2005 (DAVILA et al., 2010). O presente estudo não observou uma diferença na prevalência de SM entre homens e mulheres (20,2% vs. 21,4%), contudo o mesmo aponta uma variabilidade na prevalência de SM conforme o tipo de ocupação sendo os trabalhadores da área de transporte com maior risco para SM. Além deste, outro estudo com 5.520 trabalhadores americanos de uma companhia de serviços financeiros verificou uma prevalência de SM de 22,6% com base na definição da AHA/NHLBI de 2005 (BURTON et al., 2008).

Na região da Europa, destaca-se um estudo realizado com 1.594 trabalhadores de uma indústria química da Alemanha, com idades entre 17 e 64 anos, que verificou uma prevalência de SM de 23,5% conforme o critério de definição da IDF de 2005, sendo a prevalência de SM significativamente maior nos homens (30%) em relação às mulheres (9,7%) e sem diferença entre as ocupações profissionais (diferenças entre trabalhadores de "colarinho branco" vs. "colarinho azul") (OBERLINNER et al., 2008). Resultado semelhante também foi observado em um estudo com 1.258 trabalhadores de uma empresa aeroespacial alemã, com idade média de 39 anos (16 a 64 anos), ao qual se verificou uma prevalência de SM de 24,0% conforme o critério de definição harmonizada (JIS de 2009), sendo esta maior entre os homens em relação às mulheres (25,7% e 13,3%, respectivamente) (STALDER et al., 2013). Os demais estudos europeus foram realizados na Espanha, incluindo um com 259.014 trabalhadores que verificou uma prevalência de SM de 9,5% conforme o critério da NCEP-ATP III de 2001 e identificou uma diferença entre as categorias de atividade profissional; uma maior prevalência foi verificada entre os trabalhadores de "colarinho azul" do que nos de "colarinho branco", principalmente entre as mulheres (SÁNCHEZ-CHAPARRO et al., 2008). Resultado semelhante também foi observado em um estudo composto por um total de 7.256 trabalhadores de uma fábrica de carros e de uma loja de departamentos, com uma média de idade de 45,4 anos, que verificou uma prevalência de SM de 10,2% conforme o critério de definição do NCEP-ATP III de 2001 modificado (uso do IMC em vez de circunferência da cintura) sendo esta maior entre os trabalhadores com ocupações manuais (ALEGRIA et al., 2005). Já outro estudo, incluindo um total de 43.265 trabalhadores, entre 20 e 65 anos de idade, verificou uma prevalência de 14,7% e de 11,2% conforme as definições propostas pela IDF de 2005 e NCEP-ATP III de 2001, respectivamente (TAULER et al., 2014). Todos os quatro estudos europeus identificaram uma maior prevalência de SM nos homens do que nas mulheres, independente da definição de SM utilizada.

Além dos estudos realizados no Brasil, um estudo realizado no México foi identificado entre os países da América Latina. Este incluiu um total de 200 trabalhadores de um hospital do México, com média de idade de 41 anos, e verificou uma prevalência de SM de 29,5% na amostra de acordo com o critério de definição do NCEP-ATP III de 2001 (PADIERNA-LUNA, OCHOA-ROSAS e JARAMILLO-VILLALOBOS, 2007).

Relevantes estudos sobre o tema foram realizados na região asiática. Neste sentido, um estudo com 3.303 trabalhadores da Coreia do Sul, com média de idade de 44 anos, identificou uma prevalência de SM 24,1% entre os homens e de 17,3% entre as mulheres, conforme a definição de SM harmonizada de 2009 (RYU et al., 2013). Os autores demonstraram diferenças na prevalência da SM conforme o grupo ocupacional e sexo, identificando um maior risco de SM entre o grupo de trabalhadores não manuais do sexo masculino. Já um estudo com 1.545 trabalhadores coreanos com média de idade de 46 anos verificou uma prevalência de SM de 21,0% com base no critério de definição da AHA/NHLBI de 2005, sendo que a prevalência de SM também foi maior nos homens do que nas mulheres (28,5% vs. 11,8%) (KANG, HA e HWANG, 2013). O mesmo foi observado em outro estudo com 3.288 trabalhadores com média de idade de 44 anos, também realizado na Coreia do Sul, que identificou uma prevalência de SM de 21,8% conforme o critério do NCEP-ATP III de 2001, sendo esta mais elevada entre os homens do que nas mulheres, 25,5% e 15,9%, respectivamente (MYONG et al., 2012). Além disto, o presente estudo também verificou que os efeitos das características ocupacionais na prevalência da SM são diferentes conforme a idade dos trabalhadores. Utilizando o mesmo critério de definição (NCEP-ATP III de 2001) um estudo com uma amostra de 776 trabalhadores da área de escritório da Coreia do Sul e com média de idade de 36,9 anos ($\pm 8,2$ anos), identificou uma prevalência de SM de 13,5% (RYU e CHIN, 2016).

Na China, um estudo com 35104 trabalhadores, com média de idade de 48 anos e expostos ao níquel, verificou uma prevalência de SM de 13,9% conforme o critério de definição da *Chinese Diabetes Society* (CDS), sendo a prevalência de SM maior nos homens do que nas mulheres (16,4% vs. 10,4%) (YANG et al., 2014). Já outro estudo, incluindo um total de 16.342 trabalhadores, entre 20 e 90 anos de idade, verificou uma prevalência de 8,6% e 12,2% conforme os critérios de definição da NCEP-ATP III de 2001 e CDS de 2004, respectivamente (LI, XU e XIA, 2006). O presente estudo também verificou uma maior prevalência de SM entre os homens do que nas mulheres, sendo as prevalências de 9,9% e 7,1% e de 14,2% e 10,0% conforme os critérios de definição da NCEP-ATP III de 2001 e CDS de 2004, respectivamente. Neste mesmo sentido, recente estudo com um total de 33.149 trabalhadores da província de Jilin, localizada no nordeste da China, identificou uma prevalência geral de SM de 22,9%, 20,6% e 15,3% conforme as definições da IDF de

2005, NCEP-ATP III de 2001 e CDS 2004, respectivamente, sendo que a prevalência de SM foi maior entre os homens (27,1%, 24,5% e 20,4%, respectivamente) do que nas mulheres (17,1%, 15,4% e 8,3%, respectivamente) (WANG et al., 2015).

Já em Taiwan, uma pesquisa com 4.666 trabalhadores da indústria de alta tecnologia, com idade entre 31 e 40 anos, verificou a prevalência de SM de acordo com o critério *Taiwan National Department of Health* de 2007 e identificou que apenas 8,2% dos trabalhadores apresentavam SM, sendo mais prevalente nos homens (14,0%) do que nas mulheres (2,3%) (TSAI, CHENG e LAI, 2011). Outro estudo, também realizado em Taiwan, verificou uma prevalência de SM de 10,3% em 1.400 funcionários de um hospital, sendo esta mais elevada nos homens do que nas mulheres (21,8% vs. 7,0%) e utilizando o critério de definição de SM proposto pelo *Taiwan National Department of Health* em 2007 (HO et al., 2011).

No Japão, um estudo com 4.278 homens trabalhadores na produção de automóveis, entre 20 e 59 anos de idade, verificou uma prevalência de 13,6% e 14,8% conforme os critérios da IDF de 2005 e do NCEP-ATP III de 2001, respectivamente (KAWADA et al., 2010). Já um estudo com 377 homens trabalhadores de uma fábrica de produtos químicos, com idades entre 20 e 64 anos, verificou uma prevalência de SM de 17,0% e 13,5% conforme os critérios de definição da IDF de 2005 e um critério estabelecido pelas sociedades de saúde do Japão (*Japanese Criteria*) de 2005, respectivamente (MIYAKI et al., 2006). Utilizando o mesmo critério de definição de SM, um estudo com 120.000 trabalhadores japoneses, com idades entre 35 e 75 anos, verificou uma prevalência de SM de 22,2% entre os homens e de apenas 4,4% entre as mulheres (HIDAKA et al., 2016).

Na Tailândia, um estudo identificou uma prevalência de SM de 15,2% em uma amostra de 1339 trabalhadores de escritório, sendo esta maior entre os homens do que nas mulheres (25,8% vs. 8,2%) (LOHSOONTHORN, LERTMAHARIT e WILLIAMS, 2007). No presente estudo utilizou-se os critérios de definição da SM da NCEP-ATP III com o componente da obesidade modificado ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). Já outro estudo realizado no Irã, incluindo uma amostra de 1.018 homens motoristas profissionais com idade média de 42,17 anos ($\pm 10,65$ anos), verificou uma prevalência de SM de 26,1%, 35,2% e 31,6% de acordo com os critérios de definição NCEP-ATP III de 2001, IDF de 2005 e NHLBI/AHA de 2004, respectivamente (EBRAHIMI, DELVARIANZADEH e SAADAT, 2015).

Por fim, destaca-se um estudo envolvendo trabalhadores do Japão, Coréia e Mongólia que verificou a prevalência de SM utilizando uma definição de SM do critério da NCEP-ATP III de 2001 modificada, considerando dois pontos de corte para o componente da obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). As prevalências encontradas no estudo foram de 7% e 12% entre os japoneses, 7% e 13% para os coreanos e 12% e 16% entre os

mongóis para as definições de ATP III-BMI30 e ATP III-BMI25, respectivamente. Entre os homens verificou prevalências de 7% e 13% entre os japoneses, 8% e 14% entre os coreanos e de 16% e 19% entre os mongóis, respectivamente. Já entre as mulheres as prevalências foram de 6% e 12% para entre as japonesas, 5% e 12% para as coreanas e 11% e 14% para as mongóis, respectivamente (SHIWAKU et al., 2005).

A relação dos estudos que avaliaram a prevalência de SM em trabalhadores encontra-se resumida no Quadro 3.

Quadro 3. Prevalência de Síndrome Metabólica em trabalhadores

Referência	População	Definição de SM	Prevalência	Homens	Mulheres
Hidaka et al., 2016	120.000 trabalhadores da província de Fukushima no Japão	<i>Japanese Criteria</i> 2005	--	22,2%	4,4%
Ryu e Chin, 2016	776 trabalhadores da área de escritório da Coreia do Sul	NCEP-ATP III 2001	13,5%	--	--
Canuto et al., 2015	902 trabalhadores de turnos de um frigorífico do Brasil	JIS 2009	9,3%	5,2%	11,4%
Ebrahimi, Delvarianzadeh e Saadat, 2015	1.018 homens motoristas profissionais do Irã	NCEP-ATP III 2001 IDF 2005 NHLBI/AHA 2004	26,1% 35,2% 31,6%	26,1% 35,2% 31,6%	-- -- --
Moreno, Martino e Costa, 2015	93 trabalhadores de turnos de uma empresa metalúrgica do Brasil	NCEP-ATP III 2001	26,8%	--	--
Vidigal et al., 2015	226 profissionais de saúde do Brasil	JIS 2009	4,5%	8,6%	3,0%
Wang et al., 2015	33.149 trabalhadores da província de Jilin no nordeste da China	IDF 2005 NCEP-ATP III 2001 CDS 2004	22,9% 20,6% 15,3%	27,1% 24,5% 20,4%	17,1% 15,4% 8,3%
Yang et al., 2014	35.104 trabalhadores expostos ao níquel na China	CDS 2004	13,9%	16,4%	10,4%
Tauler et al., 2014	43.265 trabalhadores da Espanha	IDF 2005 NCEP-ATP III 2001	14,7% 11,2%	28,4% 21,4%	10,1% 6,9%
Salaroli et al., 2013	521 trabalhadores bancários do Brasil	IDF 2005 NCEP-ATP III 2001	17,2% 22,6%	27,8% 19,6%	17,1% 14,6%
Stalder et al., 2013	1.258 trabalhadores de uma grande companhia aeroespacial da Alemanha	JIS 2009	24,0%	25,7%	13,3%
Ryu et al., 2013	3.303 trabalhadores da Coreia do Sul	JIS 2009	--	24,1%	17,3%
Kang, Ha e Hwang, 2013	1.545 trabalhadores da Coreia do Sul	AHA/NHLBI 2005	21,0%	28,5%	11,8%
Rossa, Caramori e Manfro, 2012	740 trabalhadores de um hospital universitário do Brasil	IDF 2005	12,8%	16,2%	11,6%
Myong et al., 2012	3.288 trabalhadores da Coreia do Sul	NCEP-ATP III 2001	21,8%	25,5%	15,9%
Felipe-De-Melo et al., 2011	1.387 trabalhadores administrativos de uma indústria de petróleo do Brasil	NCEP-ATP III 2001	15,0%	18,2%	5,7%
Tsai, Cheng e Lai, 2011	4.666 trabalhadores da indústria de alta tecnologia em Taiwan	TNDH 2007	8,2%	14,0%	2,3%
Ho et al., 2011	1.400 funcionários de um hospital de Taiwan	TNDH 2007	10,3%	21,8%	7,0%
Kawada et al., 2010	4.278 homens trabalhadores de fábrica de automóveis do Japão	IDF 2005 NCEP-ATP III 2001	13,6% 14,8%	13,6% 14,8%	-- --
Davila et al., 2010	8.457 trabalhadores dos Estados Unidos	AHA/NHLBI 2005	20,0%	20,2%	21,4%
Oberlinner et al., 2008	1.594 trabalhadores de uma indústria química da Alemanha	IDF 2005	23,5%	30,0%	9,7%
Sanchez-Chaparro et al., 2008	259.014 trabalhadores da Espanha	NCEP-ATP III 2001	9,5%	11,6%	4,1%
Cavagioni et al., 2008	258 homens motoristas de caminhão do Brasil	NCEP-ATP III 2001	24,0%	24,0%	--
Burton et al., 2008	5.520 trabalhadores dos Estados Unidos	AHA/NHLBI 2005	22,6%	--	--
Lohsoonthorn, Lertmaharit e Williams, 2007	1.339 trabalhadores de escritório da Tailândia	NCEP-ATP III 2001 modificado	15,2%	25,8%	8,2%
Padierna-Luna, Ochoa-Rosas e Jaramillo-Villalobos, 2007	200 trabalhadores de um hospital do México	NCEP-ATP III 2001	29,5%	--	--
Miyaki et al., 2006	377 homens trabalhadores de uma fábrica de produtos químicos no Japão	IDF 2005 <i>Japanese Criteria</i> 2005	17,0% 13,5%	17,0% 13,5%	-- --
Li, Xu e Xia, 2006	16.342 trabalhadores da China	NCEP-ATP III 2001 CDS 2004	8,6% 12,2%	9,9% 14,2%	7,1% 10,0%
Alegria et al., 2005	7.256 trabalhadores de uma fábrica de carros e de uma loja de departamentos da Espanha	NCEP-ATP III 2001 modificado	10,2%	8,7%	3,0%
Shiwaku et al., 2005	1.384 trabalhadores do Japão, Coreia e Mongólia	NCEP-ATP III 2001 modificado ATP III-BMI30 Japão Coreia Mongólia ATP III-BMI25 Japão Coreia Mongólia	7% 7% 12% 12% 13% 16%	7% 8% 16% 13% 14% 19%	6% 5% 11% 12% 12% 14%

AHA, American Heart Association; CDS, Chinese Diabetes Society; IDF, International Diabetes Federation; JIS, Joint Interim Statement; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute; TNDH, Taiwan National Department of Health

Prevalências diferentes tendem a serem verificadas quando as características da população analisada diferem de uma distribuição de base populacional. Neste sentido, por meio dos resultados obtidos pelos estudos conduzidos em populações de trabalhadores, observa-se que a prevalência de SM tende a ser menor nesta população do que na população em geral. Este fato pode ser possivelmente explicado em decorrência da presença de um viés denominado de efeito do trabalhador sadio (*healthy worker effect*). Esse efeito consiste na inclusão de trabalhadores ativos nos estudos, selecionando-se assim, os trabalhadores mais saudáveis pelo fato da saúde ser um ponto importante tanto para a admissão quanto para a manutenção do trabalhador no emprego. Devido a esta característica, na epidemiologia ocupacional, ou seja, em estudos que visam estudar fatores de saúde em uma população de trabalhadores, inferências e comparações entre grupos de trabalhadores e população em geral devem ser realizadas com cautela (LI e SUNG, 1999; PEARCE, CHECKOWAY e KRIEBEL, 2007).

Outro ponto a ser destacado, refere-se que, diferentemente dos resultados apontados pelos estudos realizados na população em geral, a prevalência de SM se demonstrou consistentemente mais elevada entre os homens do que nas mulheres, assim como possíveis diferenças podem relacionar-se à classe dos trabalhadores ou à faixa etária da amostra pesquisada. Ressalta-se, ainda, que estes resultados são independentes do critério de definição da SM adotado pelos estudos.

2.1.4 Fatores de Risco para Síndrome Metabólica

A ocorrência da SM pode sofrer influência de uma série de determinantes sociodemográficos, comportamentais, biológicos e ambientais. A seguir, são descritos os potenciais fatores de risco modificáveis e não modificáveis associados à SM.

A literatura científica não apresenta estudos, com alto grau de evidência científica (revisões sistemáticas), específicos sobre a associação entre características demográficas e socioeconômicas e o risco de desenvolvimento de SM. Contudo, um corpo suficiente de estudos aponta os determinantes sociodemográficos como importantes fatores associados com a ocorrência da SM, sendo estes fortemente influenciados pelo sexo/gênero. Diferenças nas prevalências de SM são observadas segundo o sexo e a idade dos indivíduos. Em relação ao sexo, há uma consistência na literatura de que a prevalência de SM é mais elevada nas mulheres, quando comparadas aos homens (BEIGH e JAIN, 2012; BELFKI et al., 2013; CAMPBELL et al., 2016; DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013; MABRY et al., 2010; MARQUEZ-SANDOVAL et al., 2011). Em relação à idade, a SM tende a ser

mais prevalente em grupos etários mais avançados (associação positiva), ou seja, a ocorrência de SM tende a aumentar conforme o aumento da idade dos indivíduos (BELFKI et al., 2013; CAMPBELL et al., 2016; DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013; ERVIN, 2009; MARQUEZ-SANDOVAL et al., 2011). Além disso, observa-se que a relação entre idade e SM é mais importante entre as mulheres (BELFKI et al., 2013).

A prevalência de SM tende a ser mais elevada entre as populações negras e hispânicas (CAMPBELL et al., 2016; FALKNER e COSSROW, 2014). Contudo, a associação entre etnia (cor da pele) e SM também demonstra uma dependência em relação ao sexo, pois os estudos apontam sentidos de associação diferentes para homens e mulheres. Pessoas negras apresentam um maior risco de SM, principalmente nas mulheres, enquanto entre os homens, um maior risco de SM é verificado em pessoas com cor de pele branca (BARBOSA, P. J. et al., 2010; RAMPHAL, ZHANG e SUZUKI, 2014; RAZZOUK e MUNTNER, 2009).

Em relação ao estado marital, os estudos não apresentam um padrão em seus achados. Pois enquanto se observa uma maior prevalência de SM entre as pessoas viúvas após controle para idade (ENKH-OYUN et al., 2015), por exemplo, outros estudos não identificaram diferenças significativas entre estado marital e a ocorrência de SM (DOS SANTOS, FERRARI e FERRARI, 2015; ENKH-OYUN et al., 2015; RODRIGUES et al., 2013). Além disso, aponta-se que o estado marital pode afetar o risco para SM de forma diferente entre homens e mulheres (HOSSEINPOUR-NIAZI et al., 2014).

As características socioeconômicas, escolaridade e classe social, tendem a apresentar uma associação inversa com SM, ou seja, a prevalência de SM tende a aumentar conforme diminui o nível de escolaridade e a classe social da pessoa (GRONNER et al., 2011; QADER et al., 2008; RODRIGUES et al., 2013). Contudo, na relação entre características socioeconômicas e SM verificam-se diferenças significativas entre homens e mulheres. Uma associação positiva é observada para os homens e uma associação inversa é mais predominante entre as mulheres (AL-DAGHRI et al., 2014; DUTRA et al., 2012; PARK et al., 2012; SANTOS, EBRAHIM e BARROS, 2008).

As características comportamentais associadas com a SM apresentam resultados consistentes e relevantes. Identificam-se na literatura científica estudos com um alto grau de evidência científica (revisões sistemáticas com metanálise de estudos observacionais) sobre a associação de fatores comportamentais e SM.

Um aumento no risco de desenvolver SM é observado entre fumantes (KANG e SONG, 2015; SUN, LIU e NING, 2012). O resultado de uma metanálise mostra uma ligação clara entre tabagismo e o risco para SM ao verificar que fumantes ativos têm um risco 26% maior de desenvolver SM em comparação com não-fumantes (SUN, LIU e NING, 2012).

Uma possível explicação para esta associação deve-se principalmente a uma alteração dos padrões lipídicos (dislipidemia) ocasionada pelo tabagismo (KANG e SONG, 2015). Já em relação ao consumo de álcool e o desenvolvimento de SM, duas revisões com metanálise sugerem que o consumo abusivo de álcool pode estar associado com um maior risco para SM, enquanto o consumo leve de álcool parece estar associado com um menor risco para SM (ALKERWI et al., 2009; SUN et al., 2014). Um possível efeito protetor parece estar restrito ao consumo de álcool inferior a 20 g/dia entre as mulheres, e de menos de 40 g/dia entre os homens (ALKERWI et al., 2009).

A prática de atividade física e o comportamento sedentário são importantes fatores comportamentais para o desenvolvimento da SM. Dessa forma, duas recentes revisões com metanálise apontam que a prática de atividades físicas realizadas no período de lazer, de nível moderado a elevado, possui um efeito protetor contra a SM (HE et al., 2014; HUANG e LIU, 2014). Do mesmo modo, que um aumento da prática de atividades físicas é indicado como proteção para SM, a redução do tempo gasto em comportamentos sedentários também é potencialmente importante para a prevenção da SM. Neste sentido, estudos apontam um efeito dose-resposta entre comportamento sedentário e SM, ou seja, quanto maior o tempo gasto em comportamentos sedentários, maior é a chance de desenvolver SM (EDWARDSON et al., 2012; GENNUSO et al., 2015).

A associação entre hábito alimentar e SM é bastante explorada pela literatura. De uma maneira geral a qualidade da alimentação se mostra associada com a ocorrência da SM (BAXTER, COYNE e MCCLINTOCK, 2006; KEANE et al., 2013; MARTINI, BORGES e GUEDES, 2014; RODRIGUEZ-MONFORTE et al., 2016). Diversos estudos sobre diferentes aspectos da alimentação procuraram verificar suas associações com a ocorrência da SM. Neste sentido, estudos apontam como potenciais fatores de risco para SM um alto consumo de bebidas açucaradas (MALIK et al., 2010; NARAIN, KWOK e MAMAS, 2017), baixa ingestão de magnésio na dieta (DIBABA et al., 2014; JU et al., 2014; LA et al., 2015; SARRAFZADEGAN et al., 2016), baixa ingestão de potássio (CAI et al., 2016), assim como apresentar uma concentração de vitamina D no sangue (JU, JEONG e KIM DO, 2014; PRASAD e KOCHHAR, 2015). Por outro lado são apontados como potenciais fatores de proteção para SM, a adoção de uma dieta mediterrânea (ESPOSITO et al., 2013; GODOS et al., 2016; KASTORINI et al., 2011), o consumo de frutas e vegetais (SHIN et al., 2015), o consumo diário de produtos lácteos (CHEN et al., 2015; CRICHTON et al., 2011), o consumo moderado de café e chá (MARVENTANO et al., 2016; MATSUURA et al., 2012; TAKAMI et al., 2013), assim como o consumo substâncias antioxidantes como o selênio e os polifenóis (AMIOT, RIVA e VINET, 2016; TAJADDINI et al., 2015).

A qualidade do sono é apontada como um fator de risco importante para a SM (MESAS et al., 2014). Neste sentido, a duração do sono também é considerada um potencial fator de risco para o desenvolvimento da SM, conforme os resultados encontrados em duas revisões com metanálise sobre o tema (JU e CHOI, 2013; XI et al., 2014). Em ambos os estudos, identificou-se a privação do sono como um fator de risco significativo para o desenvolvimento da SM. Contudo, apenas um dos estudos verificou uma associação significativa entre uma duração longa do sono e SM, considerando como tempo adequado de sono (referência) entre sete e oito horas de duração (JU e CHOI, 2013). Neste mesmo sentido, recente estudo longitudinal com quatro anos de acompanhamento e incluindo um total de 4774 sujeitos, identificou uma relação em forma de U para a associação entre o número de horas de sono e SM, ou seja, identificou-se que tanto a privação de sono (<6 horas) quanto longos períodos de sono (≥ 9 horas) apresentaram uma associação significativa para o desenvolvimento da SM (LI et al., 2015). Destaca-se, também, a identificação de uma relação em forma de U entre o tempo de duração da soneca e SM (YAMADA et al., 2016).

Fatores relacionados às características do trabalho também são identificados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da SM. Dentre os possíveis fatores ocupacionais apontados como fatores de risco para a SM encontra-se o número de horas de trabalho e a realização de trabalho em sistema de turnos. Contudo, os resultados encontrados se mostram incipientes e conflitantes. Neste sentido, dois estudos que procuraram verificar uma associação entre horas de trabalho e SM resultaram em achados diferentes. Enquanto um sugere uma ausência de associação entre longas horas de trabalho com um aumento do risco de desenvolvimento de SM (PIMENTA et al., 2015), outro sugere que dez horas por dia de trabalho pode ser um indicador para um aumento do risco de SM (KOBAYASHI et al., 2012). Embora os resultados sejam conflitantes, em relação à SM, o número de horas de trabalho tem apresentado uma associação consistente com outros desfechos em saúde como estado depressivo, ansiedade, problema de sono e doença coronariana (BANNAI e TAMAKOSHI, 2014). Já em relação ao trabalho em turnos e a ocorrência de SM, uma recente revisão sistemática sobre o tema não verificou evidências suficientes para esta relação, visto que a maioria dos estudos analisados não consideraram potenciais fatores de confusão como a duração do sono em suas análises (CANUTO, GARCEZ e OLINTO, 2013). Por outro lado, outra revisão, incluindo uma metanálise, sugere uma possível associação entre a realização de trabalho no período noturno e o risco de desenvolver SM, indicando, também, uma relação de dose-resposta positiva com o tempo de exposição ao trabalho noturno (WANG et al., 2014).

Características biológicas relacionadas ao ciclo de reprodução feminino como o estado menopausal, a idade da menarca e o número de filhos também podem influenciar significativamente o desenvolvimento da SM em mulheres. Dessa forma, estudos sobre a relação entre estado menopausal e SM identificaram que a prevalência de SM tende a aumentar no período da perimenopausa e pós-menopausa quando comparado ao período da pré-menopausa (MENDES et al., 2013; MENDES et al., 2012). Em relação à idade da menarca, achados demonstram uma associação inversa entre idade da menarca e a ocorrência de SM (CHANG et al., 2015; LIM et al., 2015; PRENTICE e VINER, 2013; RODRIGUES et al., 2013). Já em relação ao número de gestações, diversos estudos demonstram uma associação linear positiva com a ocorrência de SM, onde mulheres com maior número de filhos tendem a apresentar um maior risco de desenvolver SM (AKTER et al., 2013; COHEN, A. et al., 2006; MOUSAVI et al., 2009; RODRIGUES et al., 2013; WU et al., 2015).

Além dos fatores citados anteriormente, a literatura científica também aponta uma possível ação de características precoces como o baixo peso ao nascer e fatores genéticos, dentre os principais fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento da SM. Neste sentido, estudos apontam que baixo peso ao nascer aumenta o risco de síndrome metabólica e de seus componentes na idade adulta (NOBILI et al., 2008; SILVEIRA e HORTA, 2008; XIAO et al., 2010). Já em relação aos fatores genéticos, estudos apontam que as principais variações genéticas potencialmente associadas com a ocorrência da SM referem-se aos genes envolvidos no metabolismo lipídico (ALI et al., 2016; GAO et al., 2013; POVEL et al., 2011; WANG et al., 2012; ZHOU et al., 2016), podendo apresentar diferenças nesta relação conforme o gênero (ELOUEJ et al., 2016).

2.2 ESTRESSE

A definição de estresse iniciou-se por meio do termo “stress”, em inglês, ao qual era utilizado pelas áreas da Física e da Engenharia para remeter às forças ou tensões sobre determinada resistência, representado a carga que um componente poderia suportar até partir-se. O estresse foi primeiramente definido por Hans Selye, em 1936, como uma resposta inespecífica do corpo a qualquer demanda, independentemente de sua natureza, associado a um conjunto de sintomas desencadeados por uma ampla variedade de agentes nocivos (SELYE, 1998).

Na área da saúde e com ênfase na dimensão biológica, a discussão sobre estresse aprofundou-se em meados da década de 1950 a partir dos estudos e observações realizadas pelo cientista austríaco Hans Selye (SELYE, 1950; 1956). Os estudos de Selye sobre estresse foram influenciados a partir de descobertas de dois fisiologistas: Claude Bernard que havia sugerido que o ambiente interno dos organismos deve permanecer constante apesar das mudanças no ambiente externo e Walter Bradford Cannon que sugeriu o nome “homeostase” para designar o esforço dos processos fisiológicos para manter um estado de equilíbrio interno no organismo (SELYE, 1950).

Segundo Selye o estresse é representado por reações fisiológicas do organismo frente a uma demanda nociva (estímulo) como resposta de enfrentamento, ou seja, o estresse é o estado que se manifesta através de um conjunto de reações denominado de “Síndrome da Adaptação Geral” (SAG) (SELYE, 1950). A SGA compreende um conjunto de respostas bioquímicas não específicas frente à estímulos estressores, desencadeando-se em uma sequência de três fases: 1) fase de alarme, caracterizada por manifestações agudas; 2) fase de resistência (adaptação), quando as manifestações agudas desaparecem e; 3) fase de exaustão, quando as reações da primeira fase (alarme) retornam e pode haver o colapso do organismo. Na fase de alarme a resposta inicial do organismo se dá com a mobilização total das forças de defesa frente a um agente estressor. Nessa fase, o organismo sofre uma alteração na sua homeostase, gerando aumento na produção hormonal, na frequência cardíaca, na tensão muscular e na liberação de energia (reações desencadeadas via sistema nervoso autônomo). Com a cessação do estímulo, há o retorno à homeostasia, porém, se este se mantém, dá-se início à segunda fase do processo. Na fase da resistência ocorre a adaptação do corpo, ou seja, o organismo sobrevive à persistência do estressor e faz com que o indivíduo se mantenha em estado de alerta. As reações tornam-se opostas e, conseqüentemente, ocorre o desaparecimento dos sintomas iniciais e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Caso o estímulo prolongue-se, inicia-se a fase de exaustão. A fase da exaustão é marcada por uma exposição prolongada ao agente estressor, onde a capacidade do organismo em se adaptar a esse agente é perdida, promovendo os sinais de deterioração e desgaste. Esta fase é semelhante à inicial, porém, com secreção excessiva de hormônios glicocorticoides da glândula suprarrenal (principalmente do hormônio cortisol), que se caracteriza por uma falha do controle homeostático com conseqüentes manifestações de doenças relacionadas ao estresse caso medidas curativas não sejam tomadas. A SAG ficou conhecida como a Teoria do Estresse Biológico com modelo trifásico. Além disso, o estresse pode ser encontrado em qualquer das fases, pois não é necessário que as três fases se desenvolvam para haver o

registro da síndrome, uma vez que somente o estresse mais grave leva à fase de exaustão (SELYE, 1950).

Com base nas pesquisas realizadas por Selye, novas descobertas foram e continuam sendo conduzidas na tentativa de aprofundar o conhecimento sobre o estresse e conseqüentemente novas definições para o estresse foram propostas (GOLDSTEIN e KOPIN, 2007). Dessa forma, atualmente, o estresse pode ser definido como um conjunto de processos de regulação do bem-estar, ativados frente a estímulos avaliados como produtores de mal-estar físico, social ou psicológico, e cujas repercussões são observadas por meio de alterações nos funcionamentos neuroendocrinológico e mental quando o indivíduo percebe estímulos como estressores (GOLDSTEIN e KOPIN, 2007; MONROE, 2008).

O estresse caracteriza-se por um recurso importante e útil em relação às diferentes situações de vida que uma pessoa enfrenta em seu cotidiano, ajudando-a sobreviver e a desenvolver alternativas sobre como enfrentar as múltiplas situações de ameaça. Estas situações podem gerar duas possibilidades de resposta, se a resposta for negativa, ou seja, desencadeia um processo adaptativo inadequado e que lhes exigem esforço, podendo gerar inclusive doença, esta é chamada de *distress*; no entanto, se a pessoa reage bem à demanda e estas são percebidas como um desafio, esta resposta se caracteriza como positiva ao estresse e é denominada de *eustress* (SELYE, 1975). Há agentes estressores que são considerados, na maioria das vezes como negativos, outras dependerão da interpretação, experiência e expectativa individual (SELYE, 1975). A resposta ao estresse envolve demandas externas e internas, assim como as formas de enfrentá-lo depende da percepção, interpretação e do processo de avaliação cognitiva do sujeito, enquanto resposta emocional e de comportamento individual na interação com o estressor. Neste sentido, o mecanismo de enfrentamento, fazendo com que o sujeito realize uma avaliação do estressor e em seguida mobilize recursos cognitivos objetivando controlar, aliviar ou diminuir o estresse é denominado na literatura como mecanismo de *coping* (LAZARUS, 1993; ROM e REZNICK, 2016).

O estresse pode ser estudado por meio de três perspectivas: ambiental, psicológica e biológica (COHEN, KESSLER e GORDON, 1997). A perspectiva ambiental é centrada na avaliação de eventos ambientais que desequilibram o organismo. A perspectiva psicológica tem o foco nas avaliações subjetivas dos indivíduos, ou seja, das suas próprias capacidades para lidarem com as exigências colocadas por acontecimentos ou experiências específicas. Já a perspectiva biológica está interessada na avaliação de sistemas fisiológicos específicos que são modulados por condições físicas e psicológicas. Embora exista uma série de maneiras/instrumentos pela qual o nível de estresse pode ser estudado/avaliado (FARO e

PEREIRA, 2013), esta revisão abordará a avaliação do estresse por meio das perspectivas biológica e psicológica, incluindo o hormônio cortisol como um marcador biológico de estresse e uma medida subjetiva de estresse psicológico (PSS - Perceived Stress Scale), respectivamente.

2.2.1 Cortisol

O cortisol é considerado um hormônio biomarcador de estresse psicológico que tem como principal função contribuir o corpo humano a responder de forma adequada ao estresse, físico ou psíquico, pois sua secreção está associada a mecanismos psicobiológicos sobre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (BUCHANAN et al., 2004; HELLHAMMER, WUST e KUDIELKA, 2009; LEVINE et al., 2007; SOARES e ALVES, 2006).

O cortisol é um glicocorticoide da família dos esteroides, produzido pelo córtex adrenal humano, sendo um produto final do eixo HPA (JOHNSON et al., 1992; LEVINE et al., 2007). O hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH - *Corticotropin-Releasing Hormone*), que quando estimulado induz a glândula pituitária anterior (hipófise anterior) a secretar o hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH - *Adrenocorticotrophic Hormone*) e que conseqüentemente estimula a secreção de cortisol a partir do córtex da glândula suprarrenal. O eixo HPA regula a produção de cortisol por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa (sistema de feedback negativo), o que significa que elevados níveis circulantes de cortisol suprimem a secreção de CRH e ACTH, diminuindo, assim, a liberação de cortisol (JACOBSON e SAPOLSKY, 1991; JOHNSON et al., 1992; LEVINE et al., 2007; ULRICH-LAI e HERMAN, 2009). A Figura 1 apresenta um diagrama do processo de produção e regulação da secreção de cortisol pelo eixo HPA.

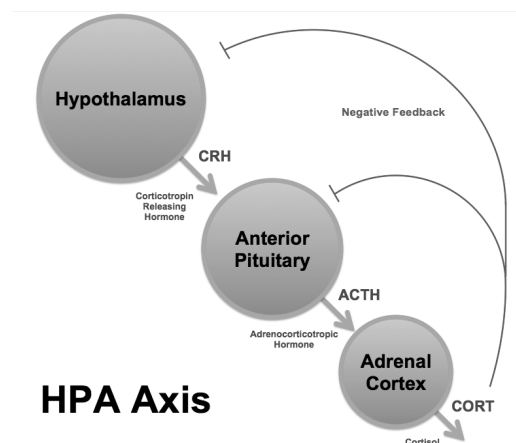


Figura 1. Diagrama do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA): produção e regulação da secreção do hormônio cortisol
Fonte: SWEIS (2012)

O cortisol é o principal hormônio da atividade glicocorticoide do organismo, sendo responsável pelo estímulo à gliconeogênese para garantir um suprimento adequado de substrato energético; aumento da mobilização de ácidos graxos livres como fonte energética; diminuição da utilização de glicose e redirecionamento desta para o cérebro; estímulo ao catabolismo proteico pela liberação de aminoácidos para a reparação, na síntese de enzimas e na produção de energia; atuação como um agente anti-inflamatório; e aumento da vasoconstrição desencadeada pela adrenalina (JOHNSON et al., 1992; LEVINE et al., 2007).

A molécula de cortisol é lipofílica e apresenta baixo peso molecular (massa molar = 362,46 g/mol). A Figura 2, abaixo, apresenta a complexa fórmula estrutural do hormônio cortisol ($C_{21}H_{30}O_5$).

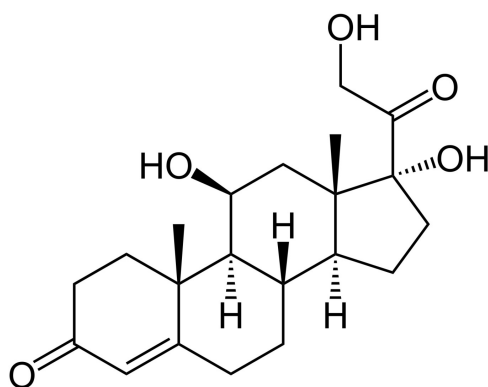


Figura 2. Fórmula estrutural do hormônio cortisol (estrutura química/molecular)
Fonte: CHEMSPIDER (2016)

O ritmo circadiano do hormônio cortisol caracteriza-se, em condições basais, por um pico na sua produção logo após o despertar (ao acordar) e que posteriormente reduz ao longo do dia. Com um meia-vida de aproximadamente 80 min, a produção de cortisol é tipicamente mais elevada na parte da manhã, logo após o despertar, diminuindo progressivamente ao longo do dia, e atingindo os níveis mais baixos próxima da meia-noite ou durante a primeira metade do sono noturno (RANJIT et al., 2005; THEORELL, 2003). A Figura 3, a seguir, demonstra o ritmo diário de produção e liberação do hormônio cortisol. A linha branca representa a liberação de cortisol ou hormônio do estresse segundo a fase do dia.

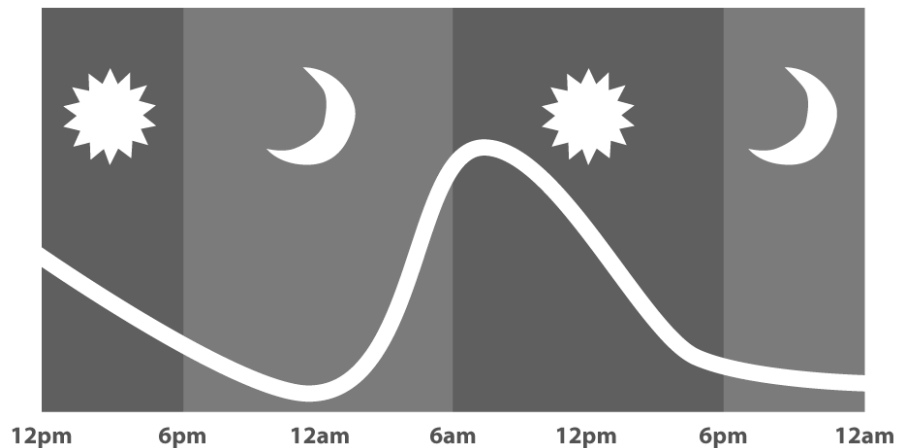


Figura 3. Ritmo circadiano do hormônio cortisol
Fonte: CHAU (2016)

Este ritmo pode ser alterado por situações do dia a dia ou pela presença de agentes estressores. Por isso, o cortisol é considerado um hormônio pulsátil em resposta a estressores físicos ou psicológicos, resultando num pico de sua produção e liberação entre 20 a 40 minutos após o contato com o agente estressor seguido por um retorno gradual para o nível basal por um período de minutos a horas. Os principais processos que controlam a produção e liberação diurna do cortisol são o marcapasso circadiano localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e a alteração do ciclo sono-vigília (GOLDEN et al., 2011; LEVINE et al., 2007; MCMASTER et al., 2011).

Depois que o cortisol é liberado na corrente sanguínea, o cortisol circula no sangue ligado à proteína transportadora de corticosteroide (CBG - *Corticosteroid Binding Globulin*). Devido a esta ligação, apenas uma pequena fração do cortisol (5-10%) encontra-se na forma livre ou não ligado (denominado de cortisol livre). De acordo com o conceito de hormônio livre, é a fração livre de cortisol que exerce seus efeitos sobre os tecidos-alvos, ou seja, esta é a fração biologicamente ativa do hormônio (DEDOVIC et al., 2009; LEVINE et al., 2007).

As principais formas de mensuração do nível de cortisol no corpo humano são obtidas por meio do sangue (cortisol plasmático), urina (cortisol urinário) e pela saliva (cortisol salivar) (LEVINE et al., 2007). No sangue, o nível total de cortisol (ligado e o livre) é tipicamente determinado no plasma ou no soro. A determinação da concentração plasmática do cortisol exige o emprego de técnica invasiva, via punção venosa. Além disso, esta técnica permite apenas a informação de um valor pontual, ou seja, em apenas um determinado momento do dia, de modo que interpretar seus resultados exige cautela. Outro fator limitante, é que o processo de coleta de sangue pode representar um agente estressor para algumas pessoas. O cortisol urinário é geralmente medido por imunoenaios e

apresenta uma relevância clínica, contudo a sua mensuração tende a apresentar limitações devido a métodos que não podem distinguir entre cortisol e seus metabólitos. O cortisol salivar também é geralmente medido por imunoenaios e se apresenta como a principal forma de coleta para a mensuração de cortisol dentre as demais (GOZANSKY et al., 2005). A principal vantagem da medida do cortisol salivar em relação às medidas obtidas pelo sangue ou urina decorre-se de o fato desta coleta poder ser realizada pelo próprio indivíduo e de ser mais conveniente para a coleta de múltiplas amostras em diferentes períodos do dia, sem procedimentos estressantes ou invasivos e da necessidade de pessoal especializado para a sua coleta. Além das formas de mensuração do nível de cortisol mencionadas anteriormente, recentemente, foi demonstrado que o nível de cortisol também pode ser determinado a partir de amostras de cabelo humano (RUSSELL et al., 2012; STALDER e KIRSCHBAUM, 2012). A utilização de amostras de cabelo é apontada como uma alternativa para uma avaliação retrospectiva da produção de cortisol em uma janela de tempo incluindo vários meses.

A maioria dos métodos de imunoenaios utilizados na determinação do nível de cortisol no plasma detecta o cortisol total (frações ligado e livre), enquanto que a determinação do nível de cortisol na urina e na saliva detecta apenas a fração livre do cortisol, sendo essa mais uma vantagem na coleta de cortisol por meio da saliva (CASTRO e MOREIRA, 2003; HELLHAMMER, WUST e KUDIELKA, 2009). Esta técnica oferece ainda uma avaliação mais precisa e definida em termos de tempo quando comparada com a coleta via urina. Assim, nesta revisão serão abordados detalhes sobre o cortisol salivar, visto esta ser a forma de coleta mais utilizada e de interesse para esta tese.

2.2.1.1 Cortisol salivar

A mensuração do nível de cortisol em amostras salivares tem sido frequentemente utilizada em estudos epidemiológicos (ADAM e KUMARI, 2009; HELLHAMMER, WUST e KUDIELKA, 2009). O principal motivo de seu uso em pesquisas é devido a sua fácil aplicação e por este ser estável à temperatura ambiente, o que diminuiu exigências quanto à temperatura de conservação e transporte das amostras. A mensuração do nível de cortisol salivar reflete a fração biologicamente ativa do hormônio cortisol porque somente o cortisol livre é encontrado na saliva. Como o cortisol é um hormônio esteroide lipossolúvel, somente a fração livre do cortisol é excretada por difusão passiva para as células das glândulas salivares. Contudo, sabe-se que as concentrações de cortisol não são afetadas pela velocidade do fluxo de saliva, ou seja, a concentração de cortisol na saliva é independente

do fluxo salivar (HELLHAMMER, WUST e KUDIELKA, 2009; KIRSCHBAUM e HELLHAMMER, 1994).

A correlação entre as concentrações de cortisol salivar e sangue é alta, apesar de uma parte do cortisol salivar ser convertida em cortisona pela 11 β hydroxysteroid desidrogenase 2, uma enzima que está presente nas glândulas parótidas e submandibulares, e pela existência de globulina transportadora de corticosteroides na saliva (KUDIELKA et al., 2012).

A determinação dos biomarcadores de estresse na saliva é um método alternativo que apresenta vantagens por permitir a coleta de material em diversas situações do cotidiano. Além disso, estas podem ser realizadas de forma seriada e pelo próprio indivíduo, permitindo determinar, além da concentração instantânea, o ritmo circadiano ou a variação de secreção do hormônio ao longo de períodos do dia, da noite, ou outros diferentes períodos (KIRSCHBAUM e HELLHAMMER, 1994). A mensuração do nível de cortisol a partir da saliva requer coletas de amostras previamente determinados por modelos relacionados a eventos (exposição a um estressor) ou com base em tempos (horários) pré-determinados (ADAM e KUMARI, 2009). Neste sentido, os protocolos mais comuns de medição de cortisol salivar na literatura científica incluem os seguintes parâmetros:

- 1) Cortisol ao acordar (*Waking cortisol*): medida obtida imediatamente após acordar (medida coletada o mais rápido possível após despertar/ao abrir dos olhos);
- 2) Resposta do cortisol ao acordar (*Cortisol awakening response - CAR*): medidas obtidas após horário de acordar com o objetivo de verificar o aumento acentuado do nível de cortisol durante a primeira hora depois de acordar, podendo incluir medidas 15, 30 ou 45 minutos após o despertar, considerando que o seu pico de produção durante o dia é normalmente entre 30 a 45 minutos depois de despertar (acordar);
- 3) Declínio diurno do cortisol (*Diurnal cortisol slope*): medidas obtidas com o objetivo de verificar a taxa de declínio nos níveis de cortisol ao longo do dia, podendo incluir toda a extensão de tempo entre acordar e deitar. Este parâmetro procura obter a curva diurna de produção de cortisol, neste sentido o declínio diurno de cortisol geralmente é calculado a partir de múltiplos pontos de coletas durante um dia ou através de vários dias. O protocolo mínimo para estimar um declínio diurno de cortisol deve incluir no mínimo dois pontos de coleta ao longo do dia;

- 4) Área sob a curva (*Area under the curve - AUC*): parâmetro calculado por meio das medidas de todas as amostras ao longo do dia (incluindo os valores da CAR) ou apenas as amostras coletadas para a avaliação do declínio diurno. A AUC fornece informações únicas, uma vez que refletem o nível médio de cortisol ao longo do dia e que não é associado ao declínio diurno de cortisol entre o acordar e o deitar. Este parâmetro é obtido por meio de cálculos que consideram as medidas realizadas ao longo de dia, bem como o tempo decorrido entre estas. A AUC geralmente é utilizada para complementar outras medidas de secreção diurna de cortisol, como o declínio diurno e a CAR, visto que este parâmetro descarta informações sobre a variação diurna;
- 5) Cortisol ao deitar (*Bedtime cortisol*): medidas de cortisol obtidas antes de adormecer (deitar para dormir);
- 6) Cortisol em horários específicos durante o dia (*Cortisol at specific time points across the waking day*): medidas de cortisol obtidas em horários específicos durante o dia (exemplo: 10h da manhã ou 10h da noite) ou em períodos específicos do dia (exemplo: à tarde);
- 7) Reatividade do cortisol aos estressores agudos (*Cortisol reactivity to momentary stressors*): medidas de cortisol obtidas após exposição a agentes estressores com o objetivo de verificar uma possível elevação do nível do cortisol acima do esperado para o período;
- 8) Reatividade do cortisol para aborrecimentos diários (*Cortisol reactivity to daily stressors: medidas de cortisol*): medidas de cortisol obtidas para verificar possíveis alterações nos níveis de cortisol ou em seu ritmo de produção de um dia para o outro e que possam estar associadas às mudanças nas demandas diárias ou a eventos.

Os parâmetros CAR, AUC e o declínio diurno de cortisol são os mais comumente utilizados em pesquisas com resultados entre problemas psicossociais e saúde (ADAM e KUMARI, 2009).

Aspectos relacionados à confiabilidade caracteriza-se uma das principais preocupações no âmbito de investigações que envolvam qualquer tipo de coleta e análise

de amostras de cortisol salivar. Neste sentido os principais aspectos a serem considerados para garantir a qualidade das amostras e conseqüentemente os resultados obtidos no estudo incluem (ADAM e KUMARI, 2009):

- 1) Número de amostras: em decorrência da variabilidade real das concentrações de cortisol de pessoa para pessoa, a avaliação desta variabilidade é impossível sem a coleta de múltiplas amostras. Contudo, o número de amostras de cortisol coletadas por pessoa em um estudo é fortemente limitado por considerações de custo. Assim, muitas vezes os estudos aplicam um protocolo de cortisol salivar mínimo ou reduzido, incluindo de duas a três amostras por pessoa em um único dia, conseqüentemente limitando a estimativa dos parâmetros de cortisol ao longo do dia. Esta redução também limita a capacidade de analisar as reações momentâneas do nível de cortisol em relação a agentes estressores ao longo do dia.
- 2) Consentimento e aplicação do protocolo de coleta: a maioria dos estudos utiliza protocolos autoaplicáveis, ou seja, os próprios participantes realizam as coletas das amostras de saliva. Neste sentido, ao se realizar a abordagem inicial pra introduzir o assunto da pesquisa e pedir o consentimento do participante, geralmente neste momento também são entregues os kits para a coleta de saliva. Além disso, nesse encontro também devem ser fornecidas as instruções escritas e verbais necessárias para o adequado procedimento de coleta das salivas, bem como a forma de devolução das mesmas. Os kits de coleta de amostra de saliva normalmente contêm instruções, o dispositivo de coleta de saliva e um formulário de registro onde os participantes devem registrar os horários de coleta das amostras, assim como situações ocorridas no dia da coleta.
- 3) Aderência ao protocolo: o cortisol salivar é comumente utilizado como uma variável de estudo devido à possibilidade de sua coleta pelos próprios participantes, ou seja, sem a necessidade de profissionais especializados e de laboratório. Contudo, essa característica oferece, também, uma das maiores dificuldades em um estudo que é a de controlar a adesão do indivíduo ao protocolo proposto, podendo, conseqüentemente, prejudicar os resultados do estudo. A metodologia padrão utilizada para proporcionar uma aderência adequada ao protocolo inclui instruções detalhadas sobre o propósito da coleta de saliva, a importância de observar os horários determinados para a sua coleta,

procedimentos específicos para coletar e armazenar as amostras, assim como advertências sobre comer e escovar os dentes antes de coletar a amostra. Assim, os estudos que utilizam a coleta de cortisol salivar dependem da honestidade e motivação de cada participante para fornecer dados confiáveis. Para aumentar a aderência ao protocolo, alguns estudos utilizam algum tipo de verificação como o uso de dispositivos eletrônicos que verificam o cumprimento do horário de coleta ou lembretes enviados por meio de mensagens eletrônicas.

- 4) Volume das amostras: a coleta de volumes insuficientes de saliva para análise pode prejudicar o número de amostras e os resultados de um estudo. Neste sentido, uma quantidade adequada e mínima de saliva é necessária para realizar o ensaio apropriado e determinar a concentração de cortisol. Geralmente os ensaios específicos para a análise de saliva utilizam de 25-50 μl por amostra. Para evitar a coleta de saliva insuficiente para análise, alguns estudos fazem uso de substâncias específicas para aumentar a taxa de fluxo de saliva.
- 5) Contaminação das amostras: alguns alimentos e medicamentos podem ser fontes de contaminação e alterar os verdadeiros valores de cortisol na saliva. Ademais, a presença de alguns contaminantes que se encontram na boca, como, por exemplo, o sangue proveniente de abrasões orais pode contaminar as avaliações do cortisol na saliva. Neste sentido, as instruções para não comer ou escovar os dentes antes da coleta da saliva são recomendadas para evitar possível contaminação das amostras.
- 6) Dispositivos para coleta das amostras: a principal forma de coleta de cortisol salivar é realizada por meio de dispositivos comerciais. Estes se constituem em um recipiente plástico em forma de tubo e de uma haste de material adsorvente para ser colocado na boca por alguns minutos. A vantagem da utilização destes dispositivos decorre-se de serem fabricados com material plástico apropriado e que não possuem afinidade com o cortisol. Tubos de vidro também podem ser utilizados, contudo estes são desfavoráveis ao se considerar o risco de quebra durante o transporte ou armazenamento em um congelador.
- 7) Armazenamento e estabilidade das amostras: em decorrência dos participantes do estudo ser instruídos a coletar as amostras de saliva em casa, a precisão sobre as condições de armazenamento não pode ser garantida. Geralmente as

amostras de saliva são armazenadas após a sua centrifugação o que torna esta mais estável do que a saliva in natura. As amostras de saliva são estáveis em diferentes condições de armazenamento e temperatura por até algumas semanas, porém o uso de conservantes pode ser utilizado. Para minimizar o risco de perda de cortisol nas amostras, todas as amostras deveriam ser armazenadas a -20°C ou menos, no mesmo dia da coleta. Geralmente não se observa alterações significativas nas concentrações de cortisol em amostras congeladas quando comparadas às descongeladas. Contudo, repetidos ciclos de congelamento-descongelamento resultam em valores significativamente mais baixos de cortisol.

- 8) Tipo de ensaio utilizado para a análise: para uma medição confiável do nível de cortisol salivar são empregados procedimentos sensíveis de ensaio, sem a necessidade de procedimentos de extração. Dentre os ensaios utilizados encontram-se o radioimunoensaio (RIA), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), imunoensaio de fluorescência (FIA), e imunoensaio de quimiluminescência (LIA). Geralmente estes ensaios são realizados em placas de microtitulação, que podem ser executados manualmente ou por equipamento automatizado. Existem, também, kits de ensaio previamente desenvolvidos para a determinação de cortisol salivar contendo padrões adequados para a sua mensuração. Independentemente do ensaio utilizado, uma sequência de procedimentos padrão são recomendados, incluindo a submissão de amostras ao ensaio em duplicata e a posterior utilização do valor médio nas análises estatísticas, repetição do ensaio em amostras com valores que diferem acima de 20% e a mensuração das amostras de um determinado participante no mesmo ensaio. As medidas obtidas pela mensuração do nível de cortisol geralmente são expressas em nanograma por mililitro (ng/mL) ou em nanomol por litro (nmol/L). Outras características como a sensibilidade e a confiabilidade também devem ser consideradas na realização dos ensaios para a determinação do cortisol salivar. A sensibilidade refere-se à concentração mínima de cortisol que pode ser mensurada pelo o ensaio, enquanto que a confiabilidade de um ensaio é refletida pelos coeficientes de variação (CV) intra e interensaio. Ambos os CV devem ser menos de 12% a 15% e estes valores geralmente são fornecidos pelo laboratório onde os ensaios foram realizados.

Além dos aspectos referentes à coleta de amostra de cortisol salivar, as características relacionadas ao indivíduo também podem alterar os níveis de cortisol salivar durante o dia. Neste sentido, essas características podem ser consideradas importantes fatores de confusão ou variáveis de interesse a depender do objetivo principal de pesquisa. O eixo HPA é um sistema altamente sensível e adaptativo caracterizado por uma variabilidade intra e interindividual. A secreção de cortisol pode ser alterada por características individuais não modificáveis (por exemplo, características sociodemográficas) e modificáveis (por exemplo, características comportamentais) (ADAM e KUMARI, 2009). A seguir são apresentadas as principais características (variáveis) que podem alterar os níveis de cortisol salivar:

1) Características relacionadas ao horário e dia da coleta:

- Horário de despertar (FEDERENKO et al., 2004; KUDIELKA e KIRSCHBAUM, 2003; VREEBURG et al., 2009)

- Dia da semana ou fim de semana (KUNZ-EBRECHT et al., 2004; SCHLOTZ et al., 2004)

- Turno de trabalho (FEKEDULEGN et al., 2012; HUNG et al., 2016)

- Sazonalidade (TORNHAGE, 2009; VREEBURG et al., 2009)

2) Características sociodemográficas:

- Sexo (KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009; KUDIELKA e KIRSCHBAUM, 2005; PARIS et al., 2010; VREEBURG et al., 2009)

- Idade (KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009; VREEBURG et al., 2009)

- Etnia/raça (COHEN, S. et al., 2006)

- Classe social (ADAM et al., 2006)

3) Características comportamentais (estilo de vida):

- Fumo (BADRICK, KIRSCHBAUM e KUMARI, 2007; KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009; VREEBURG et al., 2009)
- Uso de álcool (BADRICK et al., 2008; KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009)
- Atividade física (KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009; VREEBURG et al., 2009)
- Consumo de café (KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009),
- Hábitos alimentares (KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009)
- Horas de sono (KUMARI et al., 2009; VREEBURG et al., 2009)

4) Características relacionadas às condições de saúde

- Obesidade (IMC) (THERRIEN et al., 2007)
- Ciclo sono-vigília (CLEMENTS, 2013)
- Distúrbios do sono (KUMARI et al., 2009)
- Uso de medicamentos (GRANGER et al., 2009)

5) Características biológicas e genéticas

- Ciclo menstrual (WOLFRAM, BELLINGRATH e KUDIELKA, 2011)
- Uso de contraceptivos (ROCHE et al., 2013)
- Gravidez (ENTRINGER et al., 2010; KUDIELKA, HELLHAMMER e WUST, 2009)

- Variações genéticas (EDELMAN et al., 2012; KUDIŁKA, HELLHAMMER e WUST, 2009)

Dentre as características individuais citadas e potencialmente envolvidas na alteração dos níveis de cortisol, destaca-se que algumas possuem uma maior importância normalmente no dia de coleta da amostra de saliva, como por exemplo, as características relacionadas ao horário da coleta, assim como as comportamentais e biológicas. Por outro lado, outras características não possuem uma relação com o dia específico da coleta, como por exemplo, as sociodemográficas e de condições de saúde (ADAM e KUMARI, 2009). Algumas destas características poderiam ser utilizadas como critérios de exclusão em um estudo, apesar de poder reduzir a generalização dos resultados. Contudo, as principais variáveis que devem ser consideradas como critério de exclusão para grande parte dos estudos são: uso de medicações à base de corticoides, terceiro trimestre de gestação, presença de doença aguda no período da coleta das amostras e presença de patologias endócrinas (ADAM e KUMARI, 2009).

2.2.1.2 Cortisol e Síndrome Metabólica

A associação entre cortisol e SM foi explorada pela literatura científica. O Quadro 4, a seguir, tem por objetivo apresentar e descrever, em ordem decrescente de ano de publicação, as principais características dos estudos que exploraram a associação entre cortisol e SM, bem como a descrição dos resultados encontrados pelos mesmos. Os estudos incluídos e descritos no presente quadro foram obtidos por meio de buscas simples (não sistematizada) de estudos disponíveis na literatura científica em bases de dados apropriada (PubMed), bem como nas listas de referências dos estudos sobre o tema obtidos nas respectivas buscas. Destaca-se que foram identificados, selecionados e explorados as características e os resultados dos estudos que consideraram a SM como um desfecho dicotômico. Dessa forma, os estudos que exploraram os componentes da SM, separadamente, não foram considerados nesta pesquisa. Os dados encontrados neste levantamento serão utilizados para a discussão dos resultados obtidos neste estudo.

As pesquisas sobre a associação entre cortisol e SM, na vertente de interesse para esta tese, utilizaram parâmetros diferenciados para a identificação do nível de cortisol. Dentre os estudos encontrados na revisão, a maioria utilizou o critério da NCEP-ATP III

proposto em 2001 para a definição e diagnóstico da SM. Por outro lado, observou-se uma heterogeneidade da forma de mensuração do cortisol (análise de diferentes parâmetros e coletas em diversos horários), incluindo amostras provenientes de sangue, urina, cabelo e de saliva, sendo esta última a forma mais utilizada dentre os estudos.

Com base nos estudos apresentados no Quadro 4, a seguir, observa-se que não existe um consenso na literatura acerca da associação entre cortisol e SM. Alguns estudos têm apontado um nível elevado de cortisol (hipercortisolemia) como um fator associado com SM (ALMADI, CATHERS e CHOW, 2013; CONSTANTINOPOULOS et al., 2015; JANG et al., 2012; PARK et al., 2011; STALDER et al., 2013; WARD et al., 2003), contudo outros estudos verificaram resultados inconsistentes (AUSTIN-KETCH et al., 2010; BRUNNER et al., 2002; ESTEGHAMATI et al., 2011; KAZAKOU et al., 2012), enquanto outros não suportam uma possível associação entre cortisol e SM (ABRAHAM et al., 2013; DESANTIS et al., 2011; KAJANTIE et al., 2004; MAGGIO et al., 2006; MAGGIO et al., 2007; PHILLIPS et al., 2010). Destaca-se, também, que alguns estudos verificaram uma associação significativa entre cortisol e SM apenas entre os homens (ESTEGHAMATI et al., 2011; PARK et al., 2011), enquanto alguns estudos incluíram apenas homens em suas amostras (ALMADI, CATHERS e CHOW, 2013; AUSTIN-KETCH et al., 2010; BRUNNER et al., 2002; MAGGIO et al., 2006). Observou-se, também, que alguns estudos foram realizados com uma população de trabalhadores (ALMADI, CATHERS e CHOW, 2013; AUSTIN-KETCH et al., 2010; BRUNNER et al., 2002; STALDER et al., 2013).

Dessa forma, tendo em vista a heterogeneidade dos resultados encontrados pelos estudos, verifica-se que a relação entre cortisol e SM ainda é controversa na literatura científica. Os artigos publicados sobre o tema não permitem uma conclusão definitiva.

Quadro 4. Características dos estudos que investigaram a associação entre nível de cortisol e síndrome metabólica

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Constantinopoulos et al., 2015 (Grécia)	37 pacientes com obesidade grave (IMC \geq 40kg/m ²) antes de realizar cirurgia bariátrica no Hospital Universitário de Patras (14 homens e 23 mulheres)	39,5 \pm 10 anos	Caso-controle	IDF	19 pacientes com SM e 18 sem SM (51%)	Cortisol salivar e plasmático (Horários da coleta: 08:00AM, 14:00PM, 18:00PM e 23:00PM) Cortisol urinário (urina de 24hs)	Não informado	Sem ajuste (ANOVA ou teste de Mann-Whitney)	O nível de cortisol livre na urina (116,8 \pm 106,6 μ g/24h vs. 71,3 \pm 62,7 μ g/24h; P<0,05) e a área sob a curva (AUC) em 24hs do cortisol salivar (9,26 \pm 4,03 μ g/ml h vs. 6,32 \pm 2,75 μ g/ml h; P<0,05) e do cortisol plasmático (177,5 \pm 61,5 μ g/ml h vs. 139,8 \pm 43,5 μ g/ml h; P<0,05) foram maiores no grupo de pacientes com SM em relação aos sem SM, respectivamente
Abraham et al., 2013 (Estados Unidos)	369 indivíduos com sobrepeso e obesidade participantes do Programa de Controle de Peso da Universidade George Washington (72,4% mulheres; 82,7% de brancos) e 60 voluntários saudáveis (50% mulheres; 68% Caucásiano)	18-75 anos (50 \pm 12 anos)	Transversal	NCEP-ATP III e NCEP-ATP III e/ou tratamento médico para diabetes, hipertensão ou nível de triglicérides elevado)	159/345 (46,1%) 186/348 (53,4%)	Cortisol salivar ao deitar Excreção de cortisol na urina em 24h (UFC) Teste de supressão de 1 mg de dexametasona	2003 a 2008	Idade, sexo, IMC (Teste Exato de Fisher, Teste de rank de Wilcoxon e Regressão Múltipla)	Não foi verificada associação significativa entre qualquer parâmetro de cortisol e SM em ambos os sexos

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Almadi, Cathers Chow, 2013 (Austrália)	204 homens trabalhadores jordanianos	26-45 anos	Transversal	IDF	65/139 (32%)	Cortisol salivar coletado ao acordar e 10 e 20 min após acordar AUC calculado para o período de coleta ao acordar (tempo 0, 10 e 20 min) Diferença do cortisol (tempo 20 – tempo 0)	Não informado	Idade, tipo de trabalho, atividade física, horário de acordar e excesso de compromisso no trabalho (Regressão Logística)	Cortisol ao acordar (tempo 0) apresentou uma associação significativa com SM (RO=1,93; IC95%:1,35 a 2,76; P≤0.001). A diferença entre a medida inicial e final de cortisol também apresentou uma associação significativa com SM (RO=2,00; IC95%:1,37 a 2,93, P≤0,001). Maior AUC associou-se com a ocorrência de SM (RO=11,50; IC95%: 2,16 a 59,14; P≤0,001)
Stalder et al., 2013 (Alemanha)	1.258 trabalhadores (1048 homens e 188 mulheres) de uma grande companhia aeroespacial da Alemanha (84,8% homens)	16-64 anos	Transversal	JIS	Homens: 269/779 (25,7%) Mulheres: 25/163 (13,3%) Total: 294/964 (24,0%)	Cortisol no cabelo	Não informado	Idade, sexo, frequência de lavagem do cabelo, uso de tratamentos de cabelo, tabagismo, consumo diário de frutas, saladas e vegetais e atividade física (Regressão Logística)	Uma maior prevalência de SM foi verificada entre os indivíduos classificados no terceiro (RO=1,71; IC95%: 1,08 a 2,69) e quarto quartil (RO=2,42; IC95%: 1,55 a 3,75) em relação aos do primeiro quartil (categoria de referência). O nível de secreção de cortisol a longo prazo demonstrou uma associação significativa com a SM

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Kazakou et al., 2012 (Grécia)	159 pessoas recrutadas a partir do ambulatório de diabetes do Hospital Universitário de Patras (casos) e por anúncio na comunidade local (controles) 73 voluntários saudáveis: 19 homens e 54 mulheres (grupo controle) 86 pacientes com SM: 48 homens e 38 mulheres (grupo caso)	Grupo controle: 49,9 ± 7,5 anos Grupo casos: 52,2 ± 7,6 anos	Caso-controle	AHA/NHLBI	86 casos para 73 controles (54% da amostra total de 159 pessoas)	Cortisol plasmático em jejum pela manhã (Horário da coleta: 0, 30, 60, 120 min) Teste de supressão com dexametasona	2009 a 2010	Idade (pareamento) (Teste de Mann-Whitney)	Os pacientes com SM apresentaram níveis de cortisol sérico, após o teste de supressão de um dia para o outro, significativamente maior do que os controles (35,18 ± 18,65 nmol/L vs. 22,40 ± 10,68 nmol/L; P< 0,0001). Esta diferença foi observada na amostra total e após estratificação por sexo. Já os níveis de cortisol plasmáticos não demonstraram diferença entre casos e controles
Jang et al., 2012 (Coréia do Sul)	46 adultos (27 homens e 19 mulheres) que fizeram exames regulares de check-up no Health Care Center Konkuk University Hospital	20-70 anos 39,1 anos	Transversal	IDF	12/34 (26%)	Cortisol salivar (Horário da coleta: meia-noite)	2008 a 2009	Obesidade abdominal e glicemia de jejum alterada (Regressão Logística)	Os níveis de cortisol salivar a meia-noite foram maiores no grupo com SM (70 ± 42,4 ng/dL) do que no grupo sem SM (48,1 ± 36,8 ng/dL) (P=0,001). Maior concentração de cortisol salivar a meia-noite (100 a 150 ng/dL) se mostrou associado com uma chance maior de SM (RO = 5,9; IC95%: 2,35-36,4; P=0,001) em comparação com as concentrações mais baixas de cortisol salivar à meia-noite (<50 ng/dL)

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Park et al., 2011 (Coréia do Sul)	1881 adultos (826 homens e 1055 mulheres) que procuraram atendimento médico no Ajou University Hospital	> 20 anos (58,7 ± 10,8 anos)	Transversal	NCEP-ATP III adaptado para a população da Ásia	Homens: 176/650 (21,3%) Mulheres: 338/717 (31,9%)	Cortisol plasmático em jejum	2001 a 2008	Idade, sexo, IMC, nível socioeconômico, fumo, consumo de álcool, exercício físico (Regressão Logística)	Houve um aumento da ocorrência de SM conforme aumento dos níveis de cortisol após ajuste para idade e IMC, tanto nos homens ($\beta=1,084$; $EP=0,021$; $P<0,001$) quanto nas mulheres ($\beta=1,031$; $EP=0,015$; $P=0,040$). Contudo, este efeito não permaneceu significativo nas mulheres após ajuste para nível socioeconômico, fumo, consumo de álcool e exercício físico ($P=0,13$)
DeSantis et al., 2011 (Estados Unidos)	726 adultos (355 homens e 371 mulheres) não diabéticos participantes do estudo de base populacional MESA	48-89 anos	Transversal	NCEP-ATP III	145/581 (20%)	Parâmetros de cortisol salivar: resposta do cortisol ao despertar, nível de cortisol ao acordar e ao deitar, declínio ao longo do dia de vigília e estimativa da produção total de cortisol - AUC (18 medidas durante 3 dias)	2003	Idade, raça/etnia, gênero, nível socioeconômico, atividade física, fumo, horário de acordar, dia de estudo e local de estudo (Regressão Logística)	Nenhum dos parâmetros de cortisol analisado demonstrou uma associação significativa com SM em adultos não diabéticos. Ao contrário do esperado, SM apresentou uma associação com menor AUC

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Esteghamati et al., 2011 (Irã)	120 pacientes com SM (25 homens e 95 mulheres) e 165 voluntários saudáveis como controles (99 homens e 66 mulheres) atendidos no Vali-Asr Hospital no Teerã	33,8 ± 10,2 anos (pacientes com SM) 36,8 ± 11,6 anos (controles)	Transversal	NCEP-ATP III	Homens: 25/99 (20,2%) Mulheres: 95/66 (59%)	Cortisol plasmático em jejum (Horário da coleta: 08:00AM)	Não informado	Idade, sexo, IMC, CC e RCQ (Teste t ou Mann-Whitney e Modelo linear geral)	A média do nível de cortisol não apresentou diferença entre os pacientes com SM e sem SM na amostra total (14,56 µg/dl; DP=4,7 vs. 15,2 µg/dl; DP=5,04; P>0,05, respectivamente). Após estratificação por sexo e ajuste para idade, IMC e CC, foi verificada uma diferença significativa do nível de cortisol apenas entre os homens com SM e sem SM (17,74 µg/dl; DP=5,1 vs. 14,07; DP=4,3; P<0,05, respectivamente). Porém esta associação perdeu a significância estatística ao adicionar a RCQ no ajuste (16,7 µg/dl; DP=1,2 vs. 14,9 µg/dl; DP=0,5; P<0,2, respectivamente)
Phillips et al., 2010 (Reino Unido)	4255 homens veteranos do exército da era Vietnã/EUA. Recrutados como parte do "Centers for Disease Control Vietnam Experience Study"	31,1-49,0 anos 38,3 ± 2,5 anos	Transversal	IDF modificado (utilizado IMC ao invés de CC)	584/3671 (14%)	Cortisol plasmático em jejum	1985 a 1986	Idade, local de serviço, etnia, estado civil, fumo, consumo de álcool, renda familiar e escolaridade (Regressão Logística)	A média de cortisol entre aqueles com e sem SM foi respectivamente 0,52 ± 0,17 nmol/L e 0,50 ± 0,15 nmol/L; P=0,002. Aqueles com níveis mais altos de cortisol pela manhã demonstraram ser mais propensos a SM (RO=1,35; IC95%: 1,01 a 1,81; P=0,04) na análise ajustada para idade. Porém esta associação perdeu a significância estatística ao adicionar outros fatores de confusão (RO=1,31; IC95%: 0,98 a 1,76; P=0,07)

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Austin-Ketch et al., 2010 (Estados Unidos)	102 trabalhadores (61 homens e 41 mulheres) policiais da cidade de Nova Iorque participantes do estudo BCOPS	43,9 anos	Transversal com dados de uma coorte de trabalhadores policiais	NCEP-ATP III	Homens: 15/46 (24,6%) Mulheres: 1/40 (2,4%)	Cortisol salivar coletado ao acordar e 15, 30, 45 e 60 min após acordar AUC calculado para o período de coleta ao acordar (0, 15 e 60 min)	1999 a 2003	Sem ajuste (Teste de ANOVA)	A análise dos dados contemplou apenas os homens. Não foi verificada uma diferença entre as médias das medidas de cortisol salivar após acordar entre aqueles com SM (12,76 nmol/L; DP=9,32) e sem SM (12,93 nmol/L; DP=9,03; P=0,930). Apenas o cortisol coletado 15 min após acordar apresentou uma média com uma diferença limítrofe entre os homens com SM (11 nmol/L) e sem SM (16 nmol/L; P=0,07). AUC no período não apresentou diferença entre os homens com e sem SM (P=0,240)
Maggio et al., 2007 (Itália)	512 mulheres idosas do estudo InCHIANTI	65-107 anos (76 ± 8 anos)	Transversal	NCEP-ATP III	145/367 (28,3%)	Cortisol plasmático em jejum (Horário da coleta: 07:00AM a 08:00AM)	Não informado	Idade, fumo, consumo de álcool e atividade física (Teste de ANCOVA e Regressão Logística)	Não foi identificada uma associação significativa entre cortisol e SM após ajuste para potenciais fatores de confusão (RO=0,59; IC95%: 0,30 a 1,17; P=0,13). A mediana do nível de cortisol entre as idosas com SM foi de 12,9 µg/dL (IIQ=5,6) e de 12,6 µg/dL (IIQ=5,4) entre as sem SM (P=0,74)

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Maggio et al., 2006 (Itália)	462 homens idosos participantes do estudo InCHIANTI	65-96 anos (75 ± 7 anos)	Transversal	NCEP-ATP III	73/389 (15,8%)	Cortisol plasmático em jejum (Horário da coleta: 07:00AM a 08:00AM)	Não informado	Idade, fumo, consumo de álcool e atividade física (Teste ANCOVA de Regressão Logística)	Não foi identificada uma associação significativa entre cortisol e SM após ajuste para potenciais fatores de confusão (RO=0,071 ± 0,037; P=0,05). A mediana do nível de cortisol entre os idosos com SM foi de 349,9 nmol/L (IIQ=184,6) e de 356,4 nmol/L (IIQ=183,2) entre os sem SM (P=0,16)
Kajantie et al., 2004 (Finlândia)	151 mulheres nascidas no Hospital Central da Universidade de Helsinque entre 1924 e 1933 e que foram para a escola na cidade de e residentes na Finlândia em 1971	67,6-77,5 anos (71,3 ± 2,6 anos)	Coorte	NCEP-ATP III	55/96 (36,4%)	Cortisol salivar (Horário de coleta: ao despertar, 15 e 30 minutos depois, às 12:00AM, 17:00PM, 22:00PM e na manhã seguinte ao despertar (coletas realizadas durante um período de 24 h)	Não informado	Idade, IMC e utilização de terapia de reposição hormonal pós-menopausa (Regressão Linear Múltipla)	Mulheres com SM apresentaram uma resposta do cortisol ao acordar semelhante às sem SM (14,9 vs. 15,4 nmol/L; IC 95% para diferença entre os grupos: -19,0 a -20,3%; P = 0,9). Todas as outras concentrações de cortisol salivar ao longo das 24 h não apresentaram diferença conforme a presença/ausência da SM

(Continuação)

Quadro 4. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção da amostra com SM/sem SM (%)	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Ward et al., 2003 (Índia)	509 adultos (258 homens e 251 mulheres) da cidade de Mysore, Sul da Índia que nasceram entre 1934 e 1954 no Holds-worth Memorial Hospital e que ainda moram em Mysore	47 ± 4,7 anos	Transversal com dados de uma coorte de nascimentos	Sujeitos com: PAS ≥ 150 mmHg, Teste de glicose de 2h ≥ 7,8 mmol/l, e Triglicerídeos acima da mediana (≥ 1,8 mmol/l em homens e ≥ 1,4 mmol/l em mulheres)	Homens: 17/241 (6,6%) Mulheres: 27/224 (10,8%) Total: 44/465 (8,6%)	Cortisol plasmático em jejum (Horário da coleta: 09:00AM) e globulina de ligação a corticosteroides	1993	Idade, sexo, IMC (Regressão Logística)	A prevalência de SM foi maior (13,5%) entre os indivíduos com maior concentração de cortisol às 09:00h (> 340 nmol/L), após categorização em tercil, em relação às categorias com menor nível de cortisol (6,1% e 6,3% para as categorias < 250 nmol/l e -340 nmol/L, respectivamente. Sem resultados estratificados por sexo
Brunner et al., 2002 (Inglaterra)	183 homens trabalhadores participantes do estudo de coorte Whitehall II	45-63 anos	Caso-controle duplo cego aninhado a um estudo de coorte	Presença de 3 ou mais dentre os 5 componentes da definição de SM da NCEP-ATP III, porém utilizando pontos de corte com base na distribuição em quintil	30 casos para 153 controles (20%)	Cortisol salivar (Horário de coleta: 04:30PM e 10:00PM em 2 dias consecutivos de trabalho) Metabólitos de cortisol na urina	1997 a 1998	Idade (Teste de ANOVA e Regressão Linear Múltipla)	As médias do cortisol salivar não apresentaram diferenças significativas entre os casos de SM e dos controles, tanto às 04:30PM (3,00 nmol/l; IC95%:2,5 a 3,6 vs. 2,83 nmol/L; IC95%:2,5 a 3,2; P=0,34) quanto às 10:00PM (1,60 nmol/L; IC95%:1,3 a 2,0 vs. 1,53 nmol/L; IC95%:1,3 a 1,8; P=0,43). A média do nível de metabólitos de cortisol na urina foi maior entre os casos de SM (8,90; IC95%:6,6 a 12,0) do que nos controles (6,31; IC95%:5,2 a 7,7; P=0,008)

AHA/NHLBI, American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; AUC, Area Under Curve; BCOPS, Buffalo Cardio-Metabolic Occupational Police Stress Study; β , valor da regressão Beta; CC, Circunferência da Cintura; DP, Desvio-Padrão; EP, Erro-Padrão; IDF: International Diabetes Federation; IIQ: Intervalo Interquartil; IMC, Índice de Massa Corporal; JIS, Joint Interim Statement; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; InCHIANTI, Invecchiare in Chianti; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; P, valor-p; PAS, Pressão Arterial Sistólica; RCQ, Razão Cintura-Quadril; RO, Razão de Odds; SM, Síndrome Metabólica

2.2.1.2.1 Aspectos Neuroendócrinos entre Cortisol e Síndrome Metabólica

A principal via explicativa entre cortisol e SM, por meio de uma interação com o eixo HPA, envolve um processo denominado de hipercortisolemia, ou seja, envolve o aumento nos níveis de cortisol (ALMADI, CATHERS e CHOW, 2013; ANAGNOSTIS et al., 2009; CHROUSOS, 2000; GRAGNOLI, 2014; JEONG, 2012; MATOS, MOREIRA e GUEDES, 2003; PAREDES e RIBEIRO, 2014; ROSMOND, 2005). Dessa forma, níveis elevados de cortisol desencadeado pelo estresse acarretam um aumento da produção de glicose no interior das células do fígado, resultando em hiperglicemia. Após, estes níveis elevados de cortisol inibem a secreção de insulina pancreática pelas células Beta, assim como também inibem a captação de glicose pelos músculos. Estes efeitos levam a uma intolerância à glicose e resistência à insulina. Como o cortisol também estimula a desagregação de triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, resultando em um aumento dos ácidos graxos livres no plasma, um maior nível de ácidos graxos livres impede a liberação da insulina, piorando ainda mais a intolerância à glicose e a resistência à insulina. Além disso, como a densidade de receptores de cortisol é maior na gordura intra-abdominal (visceral) do que em outros depósitos de gordura, a atividade do cortisol em acumular gordura é acentuada no tecido adiposo visceral, surgindo um mecanismo de que o excesso de cortisol provoca obesidade abdominal. A Figura 4 apresenta o diagrama dos possíveis mecanismos envolvidos no processo entre o eixo HPA, cortisol e o desenvolvimento de SM.

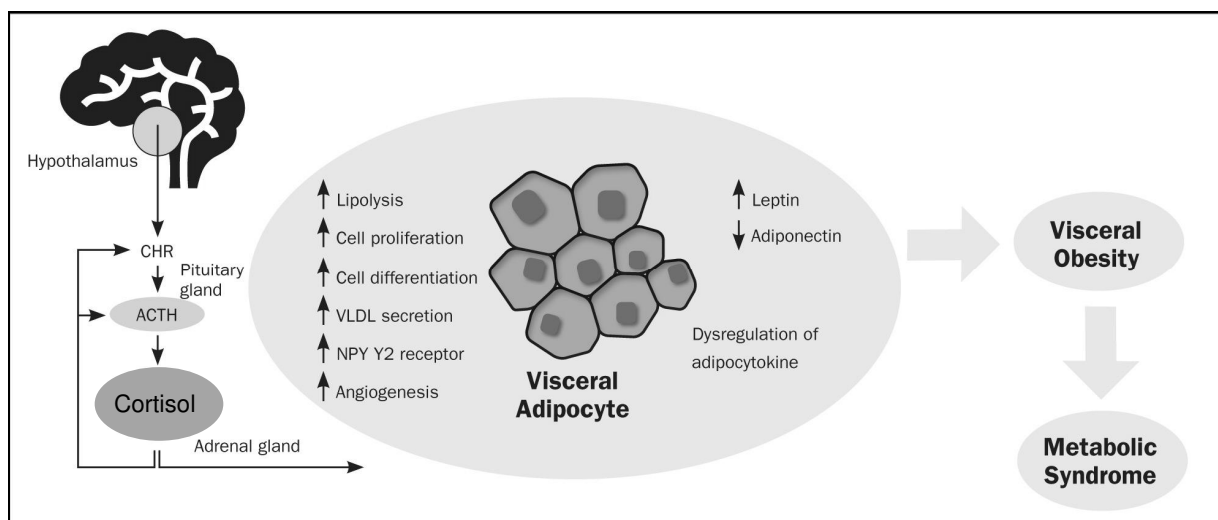


Figura 4. Diagrama dos mecanismos envolvidos entre o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), cortisol e o desenvolvimento de síndrome metabólica
 Fonte: PAREDES e RIBEIRO (2014)

2.2.2 Estresse Percebido

O estresse pode ser mensurado, de forma indireta, geralmente por meio de três formas. A primeira é direcionada à presença de agentes estressores específicos; a segunda, aos sintomas físicos e psicológicos do estresse e a terceira, pela mensuração da percepção de estresse individual de forma global, independente dos agentes estressores (COHEN e WILLIAMSON, 1988). Dessa forma, existe na literatura uma série de instrumentos que mensuram o nível de estresse por meio de escalas que quantificam de eventos estressores a percepção de estresse em diferentes contextos da vida (KOPP et al., 2010).

Nesta tese será abordada a terceira forma de mensuração do estresse, compreendendo a avaliação da percepção de estresse de forma global, ou seja, sem considerar um contexto específico. Entende-se como estresse percebido a avaliação que o indivíduo faz sobre determinados eventos de vida potencialmente ameaçadores (COHEN e WILLIAMSON, 1988). Dessa forma, esta revisão explorará detalhes sobre o estresse percebido mensurado por meio do instrumento proposto por Cohen em 1983, visto este ser o instrumento mais utilizado em pesquisas epidemiológicas (LEE, 2012), além de ser o instrumento de interesse para esta tese.

2.2.2.1 Escala de Estresse Percebido

A Escala de Estresse Percebido ou Escala de Percepção de Estresse ou *Perceived Stress Scale* (PSS), em inglês, é uma das ferramentas mais utilizadas para a mensuração da percepção do estresse psicológico (LEE, 2012). O presente instrumento consiste em uma medida autorreferida do nível de estresse global desenvolvido com o objetivo de verificar o grau em que os indivíduos percebem as situações da vida como estressantes, contemplando os sentimentos e pensamentos relacionados a eventos e situações que ocorreram no último mês (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983).

Existem três versões da PSS, uma mais longa com catorze itens (PSS-14), outra com dez itens (PSS-10) e uma forma reduzida com apenas quatro itens (PSS-4) (Quadro 5, a seguir). As questões da PSS são introduzidas com uma frase introdutória (“Neste último mês, com que frequência...”) seguida pelos itens que compõem o instrumento (Quadro 5).

Quadro 5. Itens de composição das escalas de estresse percebido (PSS)

Itens		PSS-14	PSS-10	PSS-4
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	✓	✓	
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?	✓	✓	✓
3	Você tem se sentido nervoso e “estressado”?	✓	✓	
4	<i>Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?</i>	✓		
5	<i>Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?</i>	✓		
6	<i>Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?</i>	✓	✓	✓
7	<i>Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?</i>	✓	✓	✓
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	✓	✓	
9	<i>Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?</i>	✓	✓	
10	<i>Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?</i>	✓	✓	
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	✓	✓	
12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	✓		
13	<i>Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?</i>	✓		
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	✓	✓	✓

Os itens em negrito e itálico possuem conotação positiva e são codificados de forma inversa para a obtenção do escore.

A escala original, desenvolvida em inglês, é composta por catorze itens (PSS-14) sobre a percepção de experiências estressantes ocorridas no último mês (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983). Sete itens da escala apresentam uma conotação positiva (itens número 4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) e o restante uma conotação negativa (itens número 1, 2, 3, 8, 11, 12 e 14) (Quadro 5). Para cada item, uma escala tipo *Likert* de frequência com cinco pontos (0 = nunca, 1 = raramente, 2 = às vezes, 3 = frequentemente e 4 = sempre) é utilizada como forma de resposta. Após a inversão de pontuação dos itens positivos, um escore contínuo com uma possibilidade de amplitude de zero a 56 pontos é gerado pela soma de todos os itens da escala (pontuação geral). Quanto maior a pontuação obtida, maior o nível de estresse percebido. Juntamente com a versão original da PSS, uma versão mais reduzida da escala, com apenas quatro itens (PSS-4), também foi elaborada com base nos itens que demonstraram maior correlação com a escala de 14 itens (Quadro 5) (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983). Esta versão é composta por dois itens negativos e dois itens positivos (itens número 2, 6, 7 e 14 do instrumento original PSS-14),

com a possibilidade de gerar um escore contínuo entre zero e 16 pontos. A versão PSS-4 foi desenvolvida e validada com o objetivo de ser utilizada, preferencialmente, em pesquisas que exigem a aplicação de um questionário curto, como em entrevistas por telefone, e com objetivo de realizar um levantamento geral do estresse (ANDREOU et al., 2011; COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983; COHEN e WILLIAMSOM, 1988; HERRERO e MENESES, 2006; LEUNG, LAM e CHAN, 2010). Cinco anos após a criação da PSS, o instrumento original de catorze itens foi adaptado para uma versão reduzida, com um total de dez itens (PSS-10), originando uma escala com melhor qualidade psicométrica ao excluir os itens com menor carga fatorial (COHEN e WILLIAMSOM, 1988). Os quatro itens retirados da versão original para a obtenção da versão de dez itens foram os de número 4, 5, 12 e 13 (Quadro 5). Assim, a versão final da PSS-10 ficou composta por um total de seis itens negativos e quatro itens positivos, com a possibilidade de gerar um escore contínuo entre zero e 40 pontos.

Quanto ao processo de validação da PSS, além da sua validade para o idioma em que foi originalmente desenvolvido, o inglês, a PSS também apresenta estudos de tradução e validação para outros idiomas, incluindo o espanhol, japonês, chinês, francês, turco, grego, tailandês, árabe e o português (LEE, 2012). A PSS mensura o estresse geral e é, portanto, relativamente livre de uma especificidade que seja adequada apenas para uma determinada população em particular (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983). No entanto, a PSS tem sido empiricamente validada principalmente em populações de estudantes universitários e trabalhadores, assim como, poucos estudos utilizaram medidas fisiológicas como o cortisol no seu processo de validação (LEE, 2012).

A PSS consiste em um questionário de fácil utilização e com uma propriedade psicométrica aceitável (LEE, 2012). Os valores dos coeficientes de alfa de Cronbach (consistência interna) e de reprodutibilidade (teste-reteste) tendem a serem superiores a 0,70 nas versões PSS-14 e PSS-10, enquanto a versão PSS-4 tende a apresentar coeficientes menores do que 0,70 para a consistência interna e esta versão geralmente não é avaliada quanto à sua reprodutibilidade (LEE, 2012). Além disso, em geral, as propriedades psicométricas da PSS de dez itens são superiores à versão original de catorze itens, enquanto a versão de quatro itens apresenta uma menor qualidade psicométrica (ANDREOU et al., 2011; COHEN e WILLIAMSOM, 1988; LEE, 2012; LESAGE, BERJOT e DESCHAMPS, 2012; WU e AMTMANN, 2013).

A versão original de 14 itens do PSS elaborada por Cohen em 1983 não foi submetida à análise fatorial (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983). Contudo, posteriormente a versão original foi submetida à análise de componentes principais (ACP) com rotação varimax demonstrando dois componentes que explicavam 41,6% da variância

total (COHEN e WILLIAMSOM, 1988). Uma estrutura bifatorial também foi identificada para a versão de 10 itens (PSS-10), mas apesar disso, os autores do instrumento original recomendam a utilização da PSS-10 como uma escala unidimensional (COHEN e WILLIAMSOM, 1988). Sobre esta questão os resultados de diversos estudos não têm sido consensuais (TAYLOR, 2015). Enquanto alguns estudos apontam uma estrutura unifatorial para a escala, a partir de técnicas de análises fatoriais exploratórias ou confirmatórias (CAMPO-ARIAS, BUSTOS-LEITON e ROMERO-CHAPARRO, 2009; COHEN e WILLIAMSOM, 1988; LUFT et al., 2007; MACHADO et al., 2014; MITCHELL, CRANE e KIM, 2008; REIS, HINO e RODRIGUES-AÑEZ, 2010), outros demonstram um estrutura bifatorial como a mais adequada (BARBOSA-LEIKER et al., 2013; FARO, 2015; GOLDEN-KREUTZ et al., 2004; KLEIN et al., 2016; LEUNG, LAM e CHAN, 2010; NG, 2013; NIELSEN et al., 2016; ÖRÜCÜ e DEMIR, 2009; ROBERTI, HARRINGTON e STORCH, 2006; TAYLOR, 2015; WANG, Z. et al., 2011; WONGPAKARAN e WONGPAKARAN, 2010). Neste caso, os itens da escala são subdivididos em situações positivas e de auto-eficácia (coping/controle/enfrentamento) e em eventos negativos e de sensação de impotência, respectivamente. Dessa forma, ao se considerar a escala como um instrumento bifatorial, os itens da escala são estruturados em duas dimensões (positiva e negativa). Poucos estudos abordam sobre a estrutura fatorial da escala de 4 itens (PSS-4), possivelmente explicada por sua baixa utilização.

No Brasil, os autores Luft, Sanches, Mazo e Andrade realizaram, em 2007, a primeira tradução e validação da PSS para o contexto brasileiro (LUFT et al., 2007). O estudo avaliou as propriedades psicométricas da versão original com 14 itens (PSS-14) e a de 10 itens (PSS-10) em uma amostra de 76 idosos com idade média de 70 anos. Dentre os principais achados do estudo, verificou-se que a PSS-14 e a PSS-10 preencheram os critérios de consistência interna e de validade de construto, sendo um instrumento válido para mensurar o estresse percebido de idosos brasileiros, indicando o seu uso em estudos epidemiológicos e multiculturais. Por meio de análise de componentes principais foi identificada uma estrutura unifatorial (unidimensional) para a PSS-10 e dois fatores (estrutura bifatorial) para a versão original (PSS-14). Na versão de 10 itens, o componente retido explicou 42,5% da variância total da escala, enquanto na versão de 14 itens dois fatores responderam por 48,1% da variância total da escala. Em ambas as versões, a consistência interna foi elevada (Alpha de Cronbach de 0,83 na PSS-10 e 0,82 na PSS-14). Todos os itens da escala apresentaram cargas fatoriais adequadas (superiores a 0,48), em ambas as versões, sendo que a principal diferença entre a PSS-14 e a PSS-10 em relação às cargas fatoriais foi que todas as questões passaram a carregar significativamente no fator 1 (itens negativos).

Posteriormente, a versão de 10 itens (PSS-10) foi traduzida e validada para o português em uma amostra de 793 indivíduos adultos com média de idade de 45,5 anos e composta exclusivamente por professores universitários do sul do Brasil (REIS, HINO e RODRIGUES-AÑEZ, 2010). Os resultados do estudo demonstraram uma boa reprodutibilidade do instrumento, tanto para a consistência interna quanto para os índices de teste-reteste, assim como revelou uma evidência aceitável para a validade de constructo. Para isso, uma análise de componentes principais com rotação varimax foi realizada, identificando a presença de dois componentes representados pelos conjuntos de itens positivos e negativos. Os dois componentes explicaram 56,8% da variância total da escala, sendo que o componente negativo (seis itens) explicou 30,6% da variância enquanto o componente positivo (quatro itens) explicou 26,1% da variância. Os coeficientes do Alpha de Cronbach foram de 0,83 para os itens negativos, 0,77 para os itens positivos e de 0,87 para a escala total. Além disso, por meio de análises fatoriais confirmatórias, foram comparados os índices de ajuste do modelo derivado da análise exploratória e de um modelo incluindo dois fatores de primeira ordem e um fator de segunda ordem, denominado Estresse Percebido. O presente modelo demonstrou melhores índices de ajuste quando comparado ao modelo bifatorial. A correlação entre os fatores foi de 0,66 na análise exploratória, e de 0,68 na análise confirmatória. Os autores identificaram uma estrutura unidimensional para a PSS-10, e que os dois fatores identificados não devem ser interpretados separadamente. A reprodutibilidade do instrumento foi avaliada em uma subamostra de 24 participantes com um intervalo de sete dias entre o teste e reteste. Os índices de confiabilidade para a reprodutibilidade foram de 0,83 para os itens negativos, 0,68 para os itens positivos e de 0,86 para a escala total. Já a validade de constructo foi avaliada pela correlação entre o PSS-10 com a percepção de saúde e com o efeito percebido do trabalho na saúde física e mental. Todas as correlações foram negativas e significativas, ficando entre 0,22 e 0,35. No entanto, as correlações para os itens negativos foram maiores e mais estatisticamente significativas do que as observadas para os fatores positivos.

Já um estudo publicado em 2014 identificou uma validade da versão de 10 itens (PSS-10), no contexto brasileiro, ao investigar a dimensionalidade (estrutura fatorial) da PSS-10 em uma amostra de 517 professores, entre 18 e 65 anos de idade, do ensino básico de instituições públicas e privadas da cidade de Campina Grande no estado da Paraíba (MACHADO et al., 2014). Uma análise fatorial exploratória pelo método de extração *minimum rank factor analysis*, utilizando a matriz de correlações policóricas e o critério de análise paralela para retenção dos fatores, identificou uma estrutura unidimensional (unifatorial) para a PSS-10. Além disso, os itens da PSS-10 apresentaram cargas fatoriais de adequada magnitude (iguais ou superiores a 0,37) e o fator retido explicou 67% da

variância comum dos escores, apresentando elevada consistência interna (Alpha de Cronbach de 0,80).

Mais recentemente, um estudo de base populacional contemplando 1154 habitantes, entre 18 e 70 anos de idade, de uma capital do Nordeste brasileiro, realizou uma análise fatorial confirmatória das três versões da PSS (FARO, 2015). Os resultados encontrados foram satisfatórios para as três versões do PSS, contudo a escala com 10 itens (PSS-10) demonstrou uma solução harmônica entre as versões completas e reduzidas, considerando a relação entre a quantidade de itens e a robustez estatística do instrumento. Verificou-se, também, uma adequada validade concorrente da PSS ao compará-la com o Questionário de Saúde Geral (QSG-12). O estudo constatou um ajuste satisfatório para as três versões da PSS apenas em seu modelo bifatorial (bidimensional). Todos os itens da escala apresentaram cargas fatoriais adequadas (acima de 0,40) nas três versões, exceto o item número 12, no fator negativo da PSS-14, que foi de 0,154. As correlações entre os fatores foram elevadas nas três versões, com valores de -0,624, -0,664 e -0,771 para as versões PSS-14, PSS-10 e PSS-4, respectivamente. Todas as versões apresentaram consistência interna elevada na escala total, contudo a versão de 10 itens (PSS-10) apresentou um maior índice de confiabilidade (Alpha de Cronbach de 0,775 para a PSS-14, 0,792 para a PSS-10 e 0,640 para a PSS-4). Ao se correlacionar as escalas completas, todas as relações foram estatisticamente significativas (PSS-14 vs. PSS-10 = 0,967, PSS-14 vs. PSS-4 = 0,854 e PSS-10 vs. PSS-4 = 0,871).

Com base nos resultados encontrados pelos estudos conduzidos no Brasil, verifica-se que a versão PSS-10 é a que apresenta as características psicométricas mais adequadas e válidas para o contexto brasileiro (português do Brasil) e para a mensuração do estresse percebido em adultos. Contudo, ressalta-se que a PSS-10 não se constitui em um instrumento para o diagnóstico de estresse, relacionado a qualquer contexto, uma vez que este instrumento fornece uma medida geral do nível de estresse percebido, de maneira que não são consideradas as fontes causadoras de estresse (MACHADO et al., 2014). Além disso, por meio dos resultados apresentados para a tradução da PSS para o português do Brasil, percebe-se uma falta de consenso em relação ao tipo de estrutura fatorial mais adequada para a PSS (uni ou bifatorial) entre os estudos.

A PSS vem sendo utilizada no Brasil, por meio da sua aplicação em estudos com diferentes populações, métodos e objetivos, incluindo o nível de estresse em estudantes de pós-graduação (FARO, 2013a; b); presença de estresse em alunos do último período de graduação em enfermagem (MOREIRA e FUREGATO, 2013); influência da percepção de estresse na queixa subjetiva de comprometimento da memória em idosos saudáveis (SANTOS, A. T. et al., 2012); impacto da prática de atividade física no nível de estresse e na

satisfação de vida de idosos (NASCIMENTO-JUNIOR, CAPELARI e VIEIRA, 2012); comparação dos sintomas depressivos e da percepção de estresse em mulheres com fibromialgia em relação à controles saudáveis (HOMANN et al., 2012); descrição das características sociodemográficas relacionadas com estresse percebido em idosos praticantes de exercícios físicos (CONCEIÇÃO et al., 2012); relação entre estresse e Diabetes Mellitus Tipo 2 em mulheres (LESSMANN, SILVA e NASSAR, 2011); relação entre o estado nutricional e psicológico de gestantes brasileiras (RONDO et al., 2004); relação entre percepção de estresse com fatores sociodemográficos, condições de trabalho e comportamentos relacionados à saúde em professores universitários (CAMARGO et al., 2013; REIS, 2005); relação entre o nível de atividade física, o estresse e a saúde de bancários e bancárias (VIANA et al., 2010); relação entre pressão arterial e estresse percebido em motoristas de ônibus (SILVA, KELLER e COELHO, 2013); nível de estresse psicológico de velejadores em competição (SEGATO et al., 2010); relação entre níveis de estresse a partir de diferentes protocolos em situações de pré-competição de atletas de luta olímpica de alto rendimento (KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, BALEN, et al., 2007); relação entre estresse percebido e diferentes posições de jogo em atletas de voleibol do sexo feminino (KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, PETRUNKO, et al., 2007); níveis de ansiedade e estresse em nadadores de ambos os sexos (FERREIRA et al., 2007); nível de estresse percebido de técnicos desportivos (SCHMITT, 2010); nível de estresse de judocas em treinamento e competição (DA ROCHA, 2010); nível de estresse percebido de policiais militares sedentários e praticantes de atividade física (PORTELA e BUGHAY FILHO, 2007); comparação da percepção de estresse em policiais militares em função das características ocupacionais e sociodemográficas (DE LIZ et al., 2014); e a relação entre o estresse percebido e as variáveis clínicas e sociodemográficas de idosos sobreviventes de AVC após a alta hospitalar para casa (SANTOS et al., 2015).

Do total de estudos identificados, a maioria utilizou a versão original da escala com 14 itens (CONCEIÇÃO et al., 2012; DA ROCHA, 2010; DE LIZ et al., 2014; FARO, 2013a; b; FERREIRA et al., 2007; KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, BALEN, et al., 2007; KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, PETRUNKO, et al., 2007; LESSMANN, SILVA e NASSAR, 2011; MOREIRA e FUREGATO, 2013; NASCIMENTO-JUNIOR, CAPELARI e VIEIRA, 2012; PORTELA e BUGHAY FILHO, 2007; RONDO et al., 2004; SANTOS, A. T. et al., 2012; SEGATO et al., 2010; VIANA et al., 2010), enquanto poucos estudos utilizaram a versão de 10 itens (CAMARGO et al., 2013; HOMANN et al., 2012; REIS, 2005; SANTOS et al., 2015; SCHMITT, 2010; SILVA, KELLER e COELHO, 2013). Além disso, destaca-se que poucos estudos avaliaram as propriedades psicométricas da escala na população investigada em seus estudos.

Quanto à operacionalização dos dados obtidos pela PSS, os autores da escala recomendam a sua utilização de forma contínua, considerando a ausência de um ponto de corte para a classificação em alto, médio e baixo estresse, por exemplo. Os autores enfatizam que a PSS não se caracteriza por um instrumento de diagnóstico e apenas comparações entre as pessoas de uma mesma amostra é recomendada. Além disso, a análise de escores de forma contínua possibilita uma avaliação mais precisa dos dados obtidos (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983).

Apesar da recomendação de sua utilização como uma variável contínua, é comum a prática de se estabelecer classificações para a PSS em categorias, como: baixo, médio, alto ou de forma dicotômica. Dessa forma, diferentes pontos de corte para a categorização do escore obtido pela PSS são identificados na literatura científica. Entre os estudos que aplicaram a versão de dez itens da escala (PSS-10) verificaram-se os seguintes categorizações e pontos de corte: sintomas elevados de estresse (escore ≥ 22) (HEBER et al., 2016); alta percepção estresse (escore ≥ 15) (PEREZ, GAVIN e DIAZ, 2015); alta percepção de estresse (escore > 28) (NASCIMENTO-JUNIOR, CAPELARI e VIEIRA, 2012); alta percepção de estresse categorizada pelo valor da mediana (escore ≥ 16) (CARSON et al., 2015); alta percepção de estresse definida pelo percentil ($>$ percentil 80) e com base na média encontrada para os indivíduos com ansiedade (TRIGO et al., 2010); alto nível de estresse (escore > 20) (NAGMA et al., 2015); alto nível de estresse (escore ≥ 20) (SCHWARTZ et al., 2015); e percepção elevada de estresse (quartil ≥ 75) (REIS, 2005).

Para a versão da escala com 14 itens (PSS-14) verificam-se os seguintes pontos de corte para a definição de estresse: alta percepção de estresse (escore ≥ 28) (WALVEKAR, AMBEKAR e DEVARANAVADAGI, 2015); alto nível de estresse VS. baixo nível de estresse = combinação dos dois quartis superiores VS. os dois inferiores (escore ≥ 28) (BRAHMBHATT et al., 2013; SHAH et al., 2010); alto nível de estresse = acima do quarto quartil VS. união dos demais quartis (escore ≥ 28) (AMR, HADY EL GILANY e EL-HAWARY, 2008; RONDO et al., 2004); nível baixo de estresse ($> 0,5$ desvios-padrão abaixo da média do escore), nível moderado de estresse ($\pm 0,5$ desvios-padrão da média do escore) e alto nível de estresse ($> 0,5$ desvios-padrão da média do escore) (YOO, EISENMANN e FRANKE, 2009); percepção elevada de estresse (quartil ≥ 75) (KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, BALEN, et al., 2007; KELLER, OKAZAKI, OKAZAKI, PETRUNKO, et al., 2007). Além dos pontos de corte citados, alguns estudos estratificaram o escore contínuo obtido pela escala de percepção de estresse em tercís ou quartis com o objetivo de obter uma variável categórica ordinal para a versão PSS-14 (JARVELA-REIJONEN et al., 2016; WHITE et al., 2014), além da recomendação de estratificação pelo percentil 50 ou em quintis (5 partes) para as três versões da escala (FARO, 2015). Observa-se que a maioria dos

estudos citados estabeleceu pontos de corte para o escore de uma forma arbitrária, ou seja, sem demonstrar algum tipo de validação para as categorizações criadas para a escala.

Em relação às características sociodemográficas, o estresse percebido tende a ser significativamente mais baixo em indivíduos jovens, de cor de pele branca, casado, empregado, com um salário alto, com menor número de filhos e sem filhos com doenças crônicas (LEE, 2012). No entanto, em relação ao gênero, há uma inconsistência nesta relação, pois enquanto alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre os sexos (COHEN, KAMARCK e MERMELSTEIN, 1983; PBERT, DOERFLER e DECOSIMO, 1992; RAMIREZ e HERNANDEZ, 2007; ROBERTI, HARRINGTON e STORCH, 2006), outros verificaram um escore de estresse percebido maior entre as mulheres do que em homens (ANDREOU et al., 2011; BARBOSA-LEIKER et al., 2013; CAMARGO et al., 2013; COHEN e JANICKI-DEVERTS, 2012; COHEN e WILLIAMSOM, 1988; FARO, 2015; HEWITT, FLETT e MOSHER, 1992; KLEIN et al., 2016; LAVOIE e DOUGLAS, 2012; LESAGE, BERJOT e DESCHAMPS, 2012; LEUNG, LAM e CHAN, 2010; REMOR, 2006; TRIGO et al., 2010; WANG, Z. et al., 2011).

Em estudos que dividem o PSS-10 e 14 em duas sub-escalas, as mulheres geralmente tendem a apresentar uma maior pontuação entre os itens com conotação negativa (isto é, Perceived Helplessness Subscale [PHS]) em comparação com os homens, mas esta diferença não é verificada entre os demais itens com conotação positiva (ou seja, Perceived Self-Efficacy Subscale [PSES]) (HEWITT, FLETT e MOSHER, 1992; ROBERTI, HARRINGTON e STORCH, 2006; TAYLOR, 2015). Além disso, um estudo que procurou avaliar o funcionamento diferencial dos itens da PSS-10 constatou que as mulheres apresentaram pontuações mais elevadas nos itens 3, 6, 7, 8 e 10, apesar da PSS-10 tratar-se de uma medida unidimensional (COLE, 1999).

Apesar de identificarmos mais estudos em que o escore de PSS se demonstrou significativamente maior nas mulheres do que nos homens, esta relação ainda merece ser melhor explorada e debatida. Pois, enquanto alguns autores acreditam que esta diferença se trata possivelmente de um viés de aferição, uma vez que as mulheres são mais propensas a marcar os itens com palavras negativas do PSS-14 (GITCHEL, ROESSLER e TURNER, 2011), outros acreditam que há uma diferença real entre gênero, mas sendo esta derivada por influências sociais, biológicas ou psicológicas e não por um possível viés de aferição (LAVOIE e DOUGLAS, 2012). Neste mesmo sentido, ou seja, apesar dos resultados encontrados apresentarem uma diferença significativa entre as médias de percepção de estresse entre homens e mulheres, um possível viés de gênero para essa diferença de pontuação foi descartado por um recente estudo de validação da PSS-10

(TAYLOR, 2015), ou seja, um possível viés de gênero para a PSS ainda não está totalmente clara na literatura científica.

2.2.2.2 Estresse Percebido e Síndrome Metabólica

Uma possível associação entre estresse percebido e SM foi investigada em estudos prévios. O Quadro 6, a seguir, tem por objetivo apresentar e descrever, em ordem decrescente de ano de publicação, as principais características dos estudos que exploraram esta associação, bem como a descrição dos principais resultados encontrados pelos mesmos. Os estudos incluídos e descritos no presente quadro foram obtidos por meio de buscas simples (não sistematizada) de estudos disponíveis na literatura científica em base de dados apropriada (PubMed), bem como nas listas de referências dos estudos sobre o tema obtidos nas respectivas buscas. Destaca-se que foram identificados, selecionados e explorados as características e os resultados dos estudos que consideraram a SM como um desfecho dicotômico. Dessa forma, os estudos que exploraram os componentes da SM, separadamente, não foram considerados nesta pesquisa. Os dados encontrados neste levantamento serão utilizados para a discussão dos resultados obtidos neste estudo.

Resultados inconsistentes foram verificados entre os estudos selecionados, pois enquanto um menor nível de estresse percebido foi verificado entre os indivíduos com SM (ABRAHAM et al., 2013), outro estudo verificou uma maior prevalência e risco de desenvolver SM entre aqueles com maior nível de estresse percebido (JANCZURA et al., 2015). Resultado semelhante foi observado em outro estudo, contudo apenas ao utilizar a definição de SM proposta pela WHO (RÄIKKÖNEN, MATTHEWS e KULLER, 2007), ou seja, a mesma associação não foi verificada utilizando definições mais recentes para o diagnóstico de SM (NCEP-ATP III de 2001 e IDF de 2005). Além disso, outros estudos não identificaram uma diferença significativa entre estresse percebido e SM (FRISMAN e KRISTENSON, 2009; ORTEGA-MONTIEL et al., 2015; PRESCOTT et al., 2007; RÄIKKÖNEN, MATTHEWS e KULLER, 2002; TUCKER et al., 2012; YOO, EISENMANN e FRANKE, 2009).

A maioria dos estudos utilizou como definição de SM os critérios propostos pela NCEP-ATP III em 2001, assim como o principal instrumento utilizado para verificar o nível de estresse foi a versão original da escala de estresse percebido proposta por Cohen em 1983, contemplando um total de 14 itens. Apenas um estudo utilizou a versão da escala com 10 itens (PSS-10) (JANCZURA et al., 2015). Em relação às características gerais das amostras

pesquisadas, destaca-se que dentre os cinco estudos selecionados, dois incluíram ambos os sexos (ABRAHAM et al., 2013; FRISMAN e KRISTENSON, 2009), enquanto que dois incluíram apenas mulheres (RÄIKKÖNEN, MATTHEWS e KULLER, 2002; 2007) e um incluiu apenas homens (YOO, EISENMANN e FRANKE, 2009), e três estudos foram realizados com trabalhadores (JANCZURA et al., 2015; TUCKER et al., 2012; YOO, EISENMANN e FRANKE, 2009). Considerando a heterogeneidade dos resultados encontrados, observa-se que não existe um consenso na literatura acerca da direção de associação entre estresse percebido e SM.

Não foram identificados estudos que analisaram a associação entre PSS ou estresse percebido e SM no contexto brasileiro. Contudo, identificaram-se estudos que exploraram a associação entre estresse e SM utilizando um instrumento desenvolvido para a mensuração de sintomas de estresse. Neste sentido, um estudo realizado com uma amostra específica de 38 pacientes com SM do programa Modificação do Estilo de Vida e Risco Cardiovascular, desenvolvido na cidade de Porto Alegre, verificou que 68,4 dos participantes apresentavam sintomas de estresse sendo que 55,3% estavam na fase de resistência de estresse e que 86,8% apresentavam grande probabilidade de desenvolver doenças relacionadas ao estresse (LUDWIG et al., 2012). O presente estudo utilizou os critérios da NCEP-ATPIII para a definição de SM e o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de LIPP (ISSL) desenvolvido para a mensuração do nível de estresse na amostra pesquisada (LIPP, 2000). Neste mesmo sentido, uma associação direta e significativa entre estresse e SM, definida pela NCEP-ATPIII, também foi observada entre 452 usuários de duas Unidades Básicas de Saúde da zona sul de São Paulo (LEITÃO e MARTINS, 2012). Além disso, a maioria dos participantes com estresse se encontrava na fase de resistência (43,8%) avaliada por meio do ISSL.

Quadro 6. Características dos estudos que investigaram a associação entre estresse percebido e síndrome metabólica

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção (%) da amostra com SM	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Janczura et al., 2015 (Polônia)	235 policiais do Sul da Polônia (216 homens e 19 mulheres)	27-58 anos (40,9±6,3 anos)	Coorte (Análise transversal da medida de base)	IDF	109/235 (46,4%)	PSS-10 (Cohen, 1988)	Não informado	Sem ajuste (Teste de Mann-Whitney e Regressão Logística)	A média do escore de estresse percebido foi 16,7 [0-40] na amostra total, sendo significativamente mais elevada nos indivíduos com SM (17,6 [43,9%] vs. 15,8 [39,5%]; P = 0,03). Um maior estresse percebido aumentou a chance de prevalência de SM (RO= 1,07; IC95%: 1,03 a 1,13;P=0,03)
Ortega-Montiel et al., 2015 (México)	1243 indivíduos da população mestiça mexicana participantes do estudo GEA (62,7 % mulheres)	54,2±9 anos	Transversal	NCEP-ATP III Adaptado (utilizado ponto de corte para a CC específico para a população mexicana)	Não informado	Medida própria de estresse percebido incluindo apenas um item sobre quantas vezes sentiu-se tenso, irritado, ansioso, ou com dificuldades no sono como resultado de circunstâncias em casa ou no trabalho	Não informado	Idade, sexo, fumo, consumo de álcool, atividade física, estado civil e componentes da SM (Regressão Logística)	A prevalência de SM entre aqueles que reportaram não ter estresse em comparação aos que reportaram estresse crônico por um período ≥ 5 anos) foi de 43% vs. 48,4%, respectivamente (P=0,243). Não foi verificada uma diferença significativa entre estresse percebido e SM

(Continuação)

Quadro 6. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção (%) da amostra com SM	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Abraham et al., 2013 (Estados Unidos)	369 indivíduos com sobrepeso e obesidade participantes do Programa de Controle de Peso da Universidade George Washington (72,4% mulheres; 82,7% de brancos) e 60 voluntários saudáveis (50% mulheres; 68% Caucasiano)	18-75 anos (50±12 anos)	Transversal	NCEP-ATP III e NCEP-ATP III e/ou tratamento médico para diabetes, hipertensão ou nível de triglicérides elevado)	NCEP-ATP III: 159/345 (46,1%) NCEP-ATP III e/ou tratamento: 186/348 (53,4%)	PSS-14 (Cohen, 1983)	2003 a 2008	Sem ajuste (Teste t)	Escores da PSS foi menor entre homens (14 [8-20] vs. 18 [15-24], P < 0.01) e mulheres (17 [12-21] vs. 20 [15-24], P < 0,02) com SM do que naqueles sem SM. Por meio do diagnóstico de SM, considerando a realização de tratamento, observou-se que as mulheres com SM apresentaram um menor escore na PSS do que aquelas sem SM (17 [12-22] vs. 20 [16-23], P<0,01)
Tucker et al., 2012 (França)	1757 trabalhadores de três regiões do sul da França participantes da primeira fase do estudo de coorte VISAT (~60%)	41,7±9,5 anos	Transversal	IDF	68/1689 (3,9%)	PSS-4 (Cohen, 1983)	1964,1954, 1944 e 1934	Sem ajuste	A média do escore de estresse percebido foi semelhante entre os trabalhadores com e sem SM (8,4 ± 2,9 vs. 8,4 ± 2,9)
Frisman and Kristenson, 2009 (Suécia)	493 mulheres e 496 homens de meia idade participantes do estudo de base populacional "LSH-study"	45-69 anos	Transversal	NCEP-ATP III	Homens: 73/420 (14,7%) Mulheres: 76/420 (15,4%)	Medida própria de estresse percebido incluindo itens sobre saúde individual, saúde da família e condição socioeconômica (no último ano)	2004	Idade, sexo, fumo, exercício físico e ingestão energética (Regressão Linear Múltipla)	Não foi verificada uma diferença significativa do nível de estresse percebido (classificado em ausência, baixo e moderado/alto estresse) entre homens e mulheres com e sem SM

(Continuação)

Quadro 6. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção (%) da amostra com SM	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Yoo et al., 2009 (Estados Unidos)	386 homens brancos trabalhadores da polícia	23-60 anos (39,1±8,7 anos)	Transversal	NCEP-ATP III Adaptado (obesidade abdominal substituído por obesidade geral (IMC≥30kg/m ²))	89/297 (23,1%)	PSS-14 (Cohen, 1983)	Não informado	Sem ajuste. (Teste de ANOVA e Regressão Logística)	A prevalência de SM não apresentou uma diferença significativa entre as categorias de baixo (22,0%), moderado (22,1%) e alto (26,0%) nível de estresse percebido (P>0,05)
Prescott et al., 2007 (Dinamarca)	2576 homens e 3462 mulheres participantes do estudo de base populacional "Copenhagen City Heart Study"	20 a 97 anos	Transversal	NCEP-ATP III Adaptado (medidas sanguíneas não foram realizadas em jejum)	Homens: 497/2079 (20%) Mulheres: 665/2797 (20%)	Medida própria de estresse percebido incluindo apenas um item sobre quantas vezes sentiu-se tenso ou estressado nas últimas quatro semanas (último mês)	2001 a 2003	Sexo (Regressão Logística)	Não foi verificada uma diferença entre os indivíduos com baixo ou alto nível de estresse, tanto em homens (RO=1,19;IC95%:0,90 a 1,56) quanto em mulheres (RO=1,13;IC95%:0,92 a 1,39). O nível de percepção de estresse não apresentou associação com SM
Raikkonen et al., 2007 (Estados Unidos)	432 mulheres saudáveis de meia idade participantes do estudo de base populacional "Healthy Women Study" (90,6% Caucasiano)	49±1,6 anos	Coorte Prospectiva: 15 anos após linha de base com início entre 1983 e 1985	WHO NCEP-ATP III IDF	WHO: 41/391 (9,5%) ATP-III: 137/295 (31,7%) IDF: 164/268 (38%)	PSS-14 (Cohen, 1983)	1988 a 2000	Idade, atividade física, consumo de álcool, fumo, uso de terapia de reposição hormonal, e escolaridade (Regressão Logística)	Um maior nível de estresse percebido apresentou uma associação com a prevalência cumulativa de SM (RO=1,59;IC95%:1,11 a 2,30) e com o risco de desenvolver SM durante o tempo de acompanhamento (RO=1,54;IC95%:1,07 a 2,32) apenas com a definição de SM proposta pela WHO

(Continuação)

Quadro 6. (Continuação)

Autor, Ano (País)	População de Estudo (tamanho da amostra)	Idade	Desenho do estudo	Critério Diagnóstico SM	Proporção (%) da amostra com SM	Exposição Instrumento	Período de coleta dos dados	Ajuste para fatores de confusão (análise estatística)	Resultados
Raikkonen et al., 2002 (Estados Unidos)	425 mulheres saudáveis de meia idade participantes do estudo de base populacional "Healthy Women Study" (90,6% Caucasiano)	42-50 anos (linha de base)	Coorte Prospectiva: 7,4 anos após linha de base com início entre 1983 e 1985	NCEP-ATP III	Linha de base: 25/400 (5,9%) Após seguimento: 72/353 (16,9%)	PSS-14 (Cohen, 1983)	1990 a 1991	Idade, estado menopausal, uso de terapia de reposição hormonal e escolaridade na linha de base (Teste de ANCOVA e Regressão de Cox)	Análise transversal entre o escore da PSS e a presença/ausência de SM na linha de base não foi significativa (12,6; DP=3,7 vs. 11,6; DP=3,7, respectivamente) Escore da PSS não apresentou uma associação significativa com o risco de desenvolver SM (RR=1,26; IC95%: 0,96 a 1,66)

CC: Circunferência da Cintura; DP, Desvio-padrão; GEA-study: Genetica de la Enfermedad Aterosclerosa; IDF, International Diabetes Federation; IMC: Índice de Massa Corporal; LSH-study: Life conditions, Stress and Health; NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; P, valor-p; PSS: Perceived Stress Scale; RR, Risco Relativo; RO, Razão de Odds; SM, Síndrome Metabólica; WHO: World Health Organization

2.3 TRABALHO EM TURNOS

Trabalho em turnos é, segundo a Organização Internacional do Trabalho, uma forma programada de trabalho envolvendo um processo em que grupos de trabalhadores sucedem um ao outro, num determinado posto de trabalho, para realizar tarefas semelhantes em horários diferenciados. Geralmente os turnos são organizados em horários distintos dos convencionais e podem ser divididos em vários modelos de sistema, sendo os mais conhecidos e usados o rotativo ou fixo (com ou sem alternância de um mesmo trabalhador entre os diferentes turnos) e o descontínuo ou contínuo (com ou sem interrupção durante o final de semana). Em relação aos horários, o modelo mais utilizado é o organizado em turnos de oito horas de trabalho por dia, principalmente em indústrias de produção que objetivam contemplar 24 horas do dia, incluindo, conseqüentemente, o trabalho no período noturno, além do usual trabalho diurno (ILO, 2004; LEE, MCCANN e MESSENGER, 2007).

Estima-se que em torno de 20% da população trabalhadora está empregada em sistema de trabalho em turnos (EUROFOUND, 2007; KANTERMANN et al., 2010). No Brasil, estima-se que aproximadamente 10% da população brasileira economicamente ativa está exposta ao trabalho em turnos (MORENO, FISCHER e ROTENBERG, 2003). Contudo, essa prevalência pode ser maior, considerando que na última década ocorreu um aumento significativo de serviços e dos sistemas industriais contínuos de produção durante as 24 horas do dia.

O trabalho em turnos pode interferir em vários aspectos da saúde e bem-estar do trabalhador, decorrentes, por exemplo, de alterações do ritmo biológico, dos padrões de sono e de vida social, além de contribuir para a ocorrência de problemas de saúde (COSTA, 2003; HARRINGTON, 2001). Evidências mostram uma associação entre trabalho em turnos e o desenvolvimento de uma série de problemas de saúde, entre eles, problemas cardiovasculares e gastrointestinais, além de um possível aumento na ocorrência de câncer e na mortalidade pela exposição a diferentes padrões de trabalho em turnos, principalmente o trabalho noturno (ESQUIROL et al., 2011; KNUTSSON, 2003; NATTI et al., 2012; STRAIF et al., 2007). A exposição ao trabalho em turnos pode atuar como um “estressor oxidativo”, contribuindo para a ocorrência de problemas de saúde, sendo estes potencializados pela idade e obesidade (SHARIFIAN et al., 2005). Contudo, indivíduos inseridos neste regime de trabalho podem apresentar uma maior ou menor tolerância a essa exposição, devido a características pessoais, estilo de vida e de condições social e psicológica (PATI, CHANDRAWANSHI e REINBERG, 2001).

Embora os estudos venham sugerindo uma relação entre trabalho em turnos e o desenvolvimento de doenças crônicas como a síndrome metabólica e o diabetes, câncer e

problemas cardíacos, os resultados não são conclusivos (FROST, KOLSTAD e BONDE, 2009; WANG, X. S. et al., 2011). Pois outros mecanismos podem estar envolvidos nestas associações, além daqueles mais enfatizados como supressão de produção de melatonina e distúrbios do sono em decorrência da exposição à luz durante a noite, bem como fatores comportamentais (WANG, X. S. et al., 2011).

Uma possível diferença entre um sistema de trabalho em turnos fixos ou rotativos para a saúde ainda é controversa na literatura. Neste sentido, um estudo de revisão identificou poucas evidências de que uma possível exposição a turnos noturnos fixos, por exemplo, poderia maximizar o ajuste dos ritmos circadianos a um ciclo atividade/repouso invertido sendo, portanto, mais benéficos para a saúde destes trabalhadores, mesmo após um longo tempo de trabalho neste sistema de turnos (FOLKARD, 2008). Resultado inconclusivo também foi verificado em uma revisão sobre os diferentes sistemas de trabalho em turnos em relação ao absenteísmo (MERKUS et al., 2012). Apesar dos achados inconsistentes, enfatiza-se que qualquer esquema de turnos resulta em impactos à saúde do trabalhador, provavelmente decorrentes de perturbações nos ritmos biológicos intrínsecos a esta condição de trabalho (COSTA, 2003).

2.3.1 Trabalho em Turnos e Síndrome Metabólica

A exposição ao trabalho em turnos tem demonstrado uma associação significativa com a ocorrência de desordens metabólicas, pois estudos apontam maiores prevalências de SM e de seus componentes entre trabalhadores sob regime de turnos, incluindo o trabalho noturno, quando comparados aos trabalhadores diurnos, ou seja, aqueles que desenvolvem suas atividades regularmente apenas durante o dia (KARLSSON et al., 2003; SOOKOIAN et al., 2007; VIOLANTI et al., 2009). Neste sentido, recente estudo de revisão sistemática sobre esta associação verificou que ainda não há evidências suficientes para suportar a associação entre trabalho em turnos e SM, pois a maioria das investigações realizadas sobre o tema não consideram importantes fatores de confusão, como as características do sono, em suas análises (CANUTO, GARCEZ e OLINTO, 2013). Contudo, uma revisão sistemática com metanálise identificou uma associação significativa entre trabalho noturno com o aumento do risco de SM, incluindo uma relação de dose-resposta positiva em relação à duração do tempo de exposição ao trabalho noturno (WANG et al., 2014).

A relação entre trabalho noturno e SM parece sofrer alteração conforme o gênero. Dessa forma, recente estudo identificou que a duração do tempo em regime de trabalho noturno foi um fator importante para a ocorrência de SM em uma amostra de trabalhadores Chineses, sendo esta associação significativa somente entre as mulheres quando

comparada aos homens (GUO et al., 2015). Assim, o estudo verificou que a cada 10 anos de exposição ao trabalho em turnos noturnos determinou um aumento de 10% para a ocorrência de SM (GUO et al., 2015). Resultado semelhante foi apontado em outro estudo, onde a idade em que ocorreu a exposição ao trabalho em turnos noturnos demonstrou ser um fator importante para o desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas ao trabalho noturno (RAMIN et al., 2015). Por fim, apesar das investigações sobre a relação entre turno de trabalho e SM serem recentes, uma possível explicação nesta relação decorre-se pela ocorrência de uma alteração na sincronia dos padrões de secreção e do metabolismo dos sistemas endócrinos e imunológicos, incluindo o hormônio cortisol (DE BACQUER et al., 2009).

2.3.2 Trabalho em Turnos e Estresse

O trabalho em turnos, por sua própria natureza e características da organização deste sistema de trabalho, revela-se especialmente suscetível ao fenômeno do estresse ocupacional, já que se caracteriza como um potencial fator de risco à saúde física e mental dos trabalhadores. É nesse contexto que o estudo do estresse ocupacional entre trabalhadores de turnos permite compreender e elucidar alguns problemas de saúde que são investigadas nesta população. Neste sentido, evidências apontam que possíveis mecanismos na associação entre trabalho em turnos com doenças cardiovasculares são mediados por fatores comportamentais e por um mecanismo específico de estresse no ritmo circadiano (PUTTONEN, HARMA e HUBLIN, 2010).

Em relação ao hormônio cortisol, um estudo com 102 trabalhadores saudáveis de uma indústria do oeste da Alemanha verificou que o nível total de secreção de cortisol ao longo do dia foi menor entre os trabalhadores do turno noturno quando comparado aos trabalhadores do turno diurno. Além disso, o referido estudo também observou que o trabalho em turnos, principalmente o trabalho noturno, caracteriza-se por modificações do sono (KUDIELKA et al., 2007). Neste mesmo estudo, após a implantação de um novo sistema de trabalho, observou-se que as alterações no ritmo circadiano do cortisol provocadas pelo sistema de trabalho em turnos, demonstraram que trocas rápidas de turno de trabalho podem ser mais favoráveis do que o trabalho permanente em um mesmo turno, apesar de não se ter uma conclusão sobre qual seria o melhor sistema de trabalho em turnos a ser adotado (KUDIELKA et al., 2007).

Um estudo envolvendo um pequeno grupo de 25 jovens policiais durante os dois primeiros anos de trabalho em turnos verificou que após uma transição do trabalho diurno regular para um sistema de trabalho em turnos rotativos ocorreu um aumento do nível de

cortisol entre os 4 e 14 primeiros meses após a mudança (LAMMERS-VAN DER HOLST e KERKHOF, 2015). Contudo, uma boa parte dos policiais tendeu a apresentar valores similares ao basais após aproximadamente 20 meses do início do sistema de trabalho turnos, demonstrando um possível desenvolvimento de uma tolerância ao sistema de turnos por esses jovens (LAMMERS-VAN DER HOLST e KERKHOF, 2015). Essa tolerância em relação ao trabalho em turnos já foi apresentada anteriormente, demonstrando a importância de considerar as diferenças individuais para a tolerância ao trabalho em turnos, apesar da diversidade de definições e interpretações que o termo tolerância possa apresentar (SAKSVIK et al., 2011).

Apesar dos estudos citados anteriormente entre trabalho em turnos e cortisol, destaca-se que o principal fator envolvido nesta relação são as possíveis modificações das características do sono relacionadas ao trabalho em turnos, e que conseqüentemente provocam alterações nas respostas fisiológicas do hormônio cortisol e no ciclo sono-vigília (AKERSTEDT, 2003; BOIVIN e BOUDREAU, 2014; LAC e CHAMOIX, 2003; OHAYON, SMOLENSKY e ROTH, 2010). Uma característica do ritmo do cortisol é a presença da CAR (*cortisol awakening response*), que corresponde a um aumento de sua produção e secreção durante a primeira hora logo após acordar, correspondente ao pico de secreção diária, e conseqüentemente no restante do dia sua concentração decresce continuamente, exceto por aumentos temporários relacionados ao estresse (GRIEFAHN e ROBENS, 2008). Neste sentido, estudos apontam uma alteração no ritmo de secreção do cortisol relacionada ao trabalho em turnos, sendo que trabalhadores noturnos tendem a apresentar uma CAR típica após acordar do sono diurno, porém menos pronunciada, e trabalhadores que mudam de turnos diurnos para turnos alternantes tendem a apresentar uma CAR anormal (GRIEFAHN e ROBENS, 2010; NIU et al., 2011). Além disso, verifica-se, também, que o ritmo circadiano do cortisol em trabalhadores noturnos tende a ter suas fases completamente ajustadas ao novo ciclo atividade/repouso após cinco turnos noturnos consecutivos, quando então as concentrações de cortisol são maiores à tarde que de manhã (NIU et al., 2011). Por outro lado, um estudo com mulheres trabalhadoras de um hospital verificou que o trabalho noturno atenuou uma produção aguda de cortisol, visto que a produção de cortisol entre as trabalhadoras do dia foi semelhante às da noite, no entanto as trabalhadoras da noite apresentaram curvas mais planas de produção de cortisol durante o dia e produziram menos cortisol (HUNG et al., 2016). Apesar dos achados citados, destaca-se que os estudos sobre esta temática ainda são escassos, além de muitos utilizarem amostras pequenas e de conveniência em suas análises.

3 OBJETIVOS

A partir de um problema de pesquisa sobre a relação entre estresse e síndrome metabólica, apresentam-se, a seguir, os objetivos propostos para esta pesquisa.

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a relação de estresse e a ocorrência de síndrome metabólica em mulheres trabalhadoras de turnos de um frigorífico do Sul do Brasil.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a distribuição de síndrome metabólica de acordo com as características sociodemográficas (idade, cor da pele, situação conjugal, escolaridade, classe econômica), ocupacionais (turno de trabalho e setor de trabalho) e comportamentais (fumo, consumo de álcool, atividade física, estado nutricional, horas de sono e horário de acordar);
- Verificar a associação entre os níveis de cortisol salivar e síndrome metabólica;
- Verificar as características psicométricas (confiabilidade) da escala de estresse percebido proposta por Sheldon Cohen;
- Verificar a associação entre os níveis de percepção sobre eventos estressores (estresse percebido) e síndrome metabólica;

4 JUSTIFICATIVA

A partir da década de 1980, a concomitância de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, hipercolesterolêmica e diabetes, com o aumento da circunferência abdominal e resistência à insulina começou a ser explorada cientificamente, sendo essa definida como síndrome metabólica (SM) (REAVEN e CHEN, 1988; SARAFIDIS e NILSSON, 2006). Especificamente em relação a SM pode-se adicionar como fatores de risco as características relacionadas ao gênero, pois estudos demonstram que mulheres são mais vulneráveis a este adoecimento, ou seja, este é um problema de saúde que tem se configurado de predominância feminina (CAMPBELL et al., 2016; DE CARVALHO VIDIGAL et al., 2013).

O estresse é considerado um importante problema de saúde e uma associação entre estresse e SM são verificados na literatura científica, conforme apresentado na revisão de literatura deste estudo. Neste sentido, pesquisas indicam que um possível efeito do estresse sob o desenvolvimento da SM ocorre por meio de alterações do nível de cortisol, um hormônio biomarcador de estresse produzido pelo córtex adrenal sob a influência do eixo HPA (CHROUSOS, 2000; ROSMOND, 2005). Avanços significativos no conhecimento deste biomarcador do estresse foram obtidos nos últimos anos, sendo que, atualmente, o cortisol salivar é o marcador mais promissor e utilizado em estudos epidemiológicos (ADAM e KUMARI, 2009). Dentre as pesquisas realizadas sobre as variações de cortisol medidas através da saliva e a SM observou-se que os resultados encontrados foram heterogêneos.

Além da mensuração do cortisol, outras pesquisas procuraram explorar uma possível associação entre estresse e SM utilizando-se de instrumentos que medem o grau de estresse percebido pelo indivíduo. O principal e mais utilizado instrumento para mensurar o estresse percebido consiste na escala proposta por Cohen em 1983 e denominada de PSS (*Perceived Stress Scale*) (LEE, 2012). Contudo, conforme reportado na revisão de literatura deste estudo, há poucas publicações sobre a associação entre PSS e SM.

Mediante os resultados pouco consistentes nas pesquisas anteriores sobre o tema, incluindo uma heterogeneidade da forma de mensuração do estresse e da falta de controle da associação para potenciais fatores de confusão como as características de sono, por exemplo, o presente estudo se propõe a verificar a relação entre cortisol, estresse percebido e SM em mulheres trabalhadoras de turnos. A escolha dessas trabalhadoras como população do estudo justifica-se pela natureza e características deste sistema de trabalho, ao qual pesquisas indicam que essa população, principalmente aquela exposta ao trabalho noturno, encontra-se especialmente suscetível ao desenvolvimento de problemas de saúde como a SM (WANG et al., 2014; WANG, X. S. et al., 2011).

Entender a relação entre estresse e SM é um importante passo para ampliar as bases teórico-conceituais sobre o tema e a compreensão sobre os modelos contemporâneos de trabalho, assim como é relevante para pensar novas políticas que garantam a saúde dessa população. Dessa forma, com os resultados desta pesquisa espera-se identificar demandas e problemas de saúde das trabalhadoras de turnos, visando a promoção e proteção da saúde, bem como a redução da morbimortalidade em alinhamento com a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora sob a Portaria nº 1.823, de 23 de agosto de 2012 (BRASIL, 2012).

Por fim, destaca-se que, até o presente momento, no Brasil, não há estudos que associassem concomitantemente estresse e SM, considerando os instrumentos e a população em análise neste estudo.

5 HIPÓTESES

Com base nos achados encontrados pela revisão da literatura científica sobre o tema, acredita-se que as possíveis hipóteses a serem levantadas para este estudo são:

H1. A distribuição de casos de SM e controles apresentarão diferenças quanto às características investigadas, observando uma maior proporção de casos entre as mulheres com maior faixa etária, com menor nível de escolaridade, sedentárias, com privação de sono e que trabalham no turno noturno;

H2. Maiores níveis de cortisol salivar e de estresse percebido deverão ser observados em mulheres com maior idade, com menor nível de escolaridade, sedentárias, com privação de sono e que trabalham no turno noturno;

H3. Maiores níveis de cortisol salivar e de estresse percebido estarão associados com a ocorrência de SM, contudo após controle para potenciais fatores de confusão, esta associação será modificada ou atenuada conforme o turno de trabalho ou características relacionadas ao sono;

H4. A relação entre nível de estresse e SM deverá ser significativa ou inconsistente em mulheres trabalhadoras de turnos.

6 MÉTODO

Este projeto de pesquisa faz parte de um estudo maior intitulado “Fatores Associados à Síndrome Metabólica em Trabalhadores por Turnos: um estudo de caso-controle” com início em 2011 e sob a responsabilidade da Professora Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto, docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Trata-se de um estudo com uma população de mulheres trabalhadoras adultas que desenvolvem suas atividades laborais nos três principais setores (evisceração, sala de corte e termoprocessados) da linha de produção de um frigorífico de frango localizado no sul do Brasil. Os setores de trabalho do frigorífico operam vinte e quatro horas por dia, sob um sistema de trabalho em turnos fixos de oito horas (não rotativo/sem rodízio entre turnos), de segunda a sexta-feira.

Os casos e controles incluídos neste estudo foram identificados a partir do registro de um estudo transversal, realizado em 2010, com uma amostra de 902 trabalhadores de turnos, de ambos os sexos (595 mulheres), da mesma empresa frigorífica do sul do Brasil (CANUTO et al., 2015). Após a exclusão dos homens, todas as trabalhadoras avaliadas pelo estudo transversal foram consideradas elegíveis para participar deste estudo de casos e controles, excluindo-se apenas aquelas que relatassem estar grávida em qualquer período gestacional.

6.1 DELINEAMENTO

O delineamento utilizado neste projeto caracteriza-se por um estudo do tipo caso-controle prevalente (PEARCE, 2012), com pareamento por idade e restrito a mulheres trabalhadoras de turnos, visto que estes fatores estão fortemente associados com o desfecho em estudo nesta população em específica (CANUTO et al., 2015). O delineamento proposto consiste na inclusão dos indivíduos na pesquisa a partir da observação do desfecho (casos) e pela composição de um grupo de comparação sem a presença do desfecho em estudo (controles).

Justifica-se a utilização deste tipo de delineamento nesta pesquisa, uma vez que estudos de casos e controles são adequados para a investigação de doenças com longo período de latência, além de ter a vantagem de apresentar baixo custo (PEARCE, 2012; SCHULZ e GRIMES, 2002). Destaca-se, ainda, que este desenho observacional é considerado o mais eficiente para investigar a associação entre exposições de interesse e a

presença de um determinado desfecho (SCHULZ e GRIMES, 2002), mesmo que o desfecho em estudo não seja uma doença rara (CORDEIRO, 2005; RODRIGUES e KIRKWOOD, 1990).

6.2 SELEÇÃO DOS CASOS

O processo de seleção do grupo de casos compreendeu a identificação de todos os casos prevalentes de SM entre as mulheres trabalhadoras. Para o diagnóstico de SM foram adotados os critérios de definição do consenso de harmonização “*Joint Interim Statement*” estabelecido pela *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society e pela International Association for the Study of Obesity* (ALBERTI et al., 2009). Com base neste consenso, SM foi definida pela presença de pelo menos três dos seguintes componentes (Quadro 7), incluindo os pontos de corte específicos para mulheres.

Quadro 7. Componentes da Síndrome Metabólica para mulheres segundo a definição harmonizada - *Joint Interim Statement*, 2009

Componentes	Níveis para mulheres
Circunferência da cintura	≥ 80 cm*
Pressão arterial	PAS ≥ 130 e PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL ou tratamento
Colesterol-HDL	< 50 mg/dL ou tratamento
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou tratamento

* Ponto de corte estabelecido com base na característica étnica da população em estudo (européia)
 PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; HDL, high density lipoprotein
 Fonte: *Joint Interim Statement* - Harmonização (Alberti et al., 2009)
 Observação: a presença de Diabetes não exclui o diagnóstico de SM.

Dentre os instrumentos utilizados para o diagnóstico de SM destaca-se a realização de medidas antropométricas e análises bioquímicas do sangue:

- Circunferência da cintura: avaliada por meio de fita métrica flexível e inelástica com precisão de 1mm. As mulheres foram posicionadas em posição ortostática, com os pés unidos, braços levemente abertos e estendidos sobre a lateral do corpo e abdômen

relaxado. A medida foi realizada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, em duplicata, considerando-se a média aritmética das duas medidas como valor final.

- Pressão arterial: verificada no membro superior esquerdo com uso de aparelho automático digital (Marca: OMRON; Modelo: HEM 711 ACINT) após cinco minutos de repouso, com a participante sentada, com as pernas descruzadas e com o braço apoiado na altura do coração, de acordo com os procedimentos padronizados. A aferição da pressão arterial foi realizada em duplicata, com intervalo de um minuto entre elas, e considerou-se a média aritmética das duas medidas como valor final ou o relato positivo para a realização de tratamento para hipertensão arterial sistêmica (uso de anti-hipertensivos).

- Triglicerídeos, Colesterol-HDL e Glicemia de jejum: os níveis séricos de triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade e glicemia em mg/dL foram analisadas por método enzimático colorimétrico em equipamento de semi-automação. Para a realização das análises bioquímicas foram coletadas amostras de sangue venoso da veia cubital do antebraço, após 12 horas de jejum. Todas as amostras sanguíneas foram coletadas com material descartável e analisadas em um laboratório de análises bioquímicas localizado na região de moradia das trabalhadoras do frigorífico. Foi considerada substitutiva aos respectivos pontos de corte para os resultados encontrados, a realização de tratamento pelo uso de medicamentos anti-lipêmicos e hipoglicemiantes.

6.3 SELEÇÃO DOS CONTROLES

A seleção do grupo controle envolveu um processo amostral aleatório, de quatro controles para cada caso, dentre o total de mulheres trabalhadoras não diagnosticadas com SM. Dessa forma, um grupo controle proveniente da mesma população que os casos foi composto, na proporção de 4 controles para cada caso de SM, com o objetivo de aumentar a capacidade do estudo para detectar diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles (GRIMES e SCHULZ, 2005).

Todos os controles foram selecionados, independentemente das exposições de interesse do estudo, incluindo um pareamento por idade de até 3 anos para mais ou para menos (± 3 anos) em relação aos respectivos casos. Se uma das trabalhadoras, previamente sorteada e selecionada para participar como controle, não fosse localizada ou se recusasse a participar do estudo, esta era substituída por uma outra trabalhadora da mesma idade e em condições elegíveis para participar do estudo.

6.4 EXPOSIÇÕES DE INTERESSE

Este estudo investigará duas principais exposições, indicadoras de estresse, caracterizadas a seguir:

- **Cortisol salivar:** dosado através das amostras de saliva coletadas por meio de dispositivos comerciais específicos denominado *Salivette®* (ANEXO A). Cada participante recebeu dois dispositivos e foram instruídas sobre os procedimentos para a realização das coletas em um dia típico de trabalho. A primeira coleta foi realizada logo após acordar e a segunda ao chegar em casa após o trabalho. Cada participante anotou o horário exato de cada uma das coletas de saliva, em um formulário específico (ANEXO B), e as manteve sob refrigeração (2 a 8°C) até devolução do mesmo ao grupo de pesquisa (dentro de 24h). As amostras foram encaminhadas para o laboratório, sendo as mesmas centrifugadas a 1000 x *g* por 2 minutos, resultando, ao final do processo, em alíquotas de saliva limpas e não viscosas, e logo após armazenadas num freezer a -40°C. A quantificação das concentrações salivares de cortisol em nanograma por mililitro (ng/mL) foram determinadas em duplicata utilizando um imunoenensaio comercial com detecção por quimiluminescência (DiaMetra, SRL, Milão, Itália) de acordo com as instruções do fabricante. A sensibilidade do presente ensaio foi de 0,12 ng/mL e valores extremos foram repetidos para confirmação. Os coeficientes de variação intra e interensaio estimados foram abaixo de 14%.

- **Estresse percebido:** avaliado por meio da Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale* [PSS]) com 10 itens (PSS-10) e quatro itens (PSS-4) (COHEN e WILLIAMSON, 1988). A PSS consiste em uma escala de medida global de percepção de estresse, composto por questões com conotação negativa e positiva, sobre os sentimentos e pensamentos relacionados a eventos e situações que ocorreram no último mês (ANEXO C: Questões 17a-j). Para cada item, uma escala tipo *Likert* de cinco pontos é utilizada como resposta (0 = nunca, 1 = raramente, 2 = às vezes, 3 = frequentemente e 4 = sempre). A versão PSS-10 é composta por seis itens negativos (ANEXO C: Questões 17a-c;f;i-j) e quatro itens positivos (ANEXO C: Questões 17d-e;g-h), enquanto a versão PSS-4 contempla dois itens negativos (ANEXO C: Questões 17b;j) e dois positivos (ANEXO C: Questões 17d-e). Depois de uma recodificação dos itens positivos (inversão de pontuação), um escore contínuo é gerado com uma possibilidade de amplitude de zero a 40 pontos e de zero a 16 pontos para as versões PSS-10 e PSS-4, respectivamente. Uma maior pontuação no escore indica um nível de percepção de estresse elevado.

6.5 POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO

As variáveis explanatórias apresentadas a seguir, no Quadro 8, têm o objetivo de caracterizar a amostra em estudo e a distribuição dos casos e controles, assim como para controle de possíveis fatores de confusão nas análises dos dados deste estudo. Para a coleta destas informações foi utilizado um questionário padronizado e pré-codificado (ANEXO C).

Quadro 8. Características das variáveis explanatórias utilizadas no estudo

VARIÁVEIS EXPLANATÓRIAS	FORMA DE COLETA	TIPO DE VARIÁVEL E OPERACIONALIZAÇÃO
DEMOGRÁFICAS		
Idade	referida em anos completos	numérica discreta e categorizada em três faixas etárias (18 a 29 / 30 a 39 / ≥ 40 anos).
Cor da pele	referida e classificada em branca, negra, parda ou outra	categórica e dicotômica (branca/não branca)
Situação Conjugal	classificada em solteira, casada / em união, divorciada / separada e viúva	categórica e dicotômica (com/sem companheiro)
SOCIOECONÔMICAS		
Escolaridade	referida em anos completos de estudo	numérica discreta e categorizada ordinalmente em três grupos (<8 / 8 a 10 / >10 anos)
Classe econômica	quantidade de bens referida e escolaridade do chefe de família	numérica discreta e categorizada ordinalmente em classes econômicas (A1 / A2 / B1 / B2 / C1 / C2 / D / E)*
OCUPACIONAIS**		
Turno de trabalho	horário do turno de trabalho	numérica discreta e categorizada em dois turnos (diurno/noturno)
Setor (fadiga)	características laborais do setor de trabalho	categórica e dicotômica (mais fatigante/menos fatigante)
COMPORTAMENTAIS		
Hábito de fumar	referida através da pergunta "você já fumou ou ainda fuma?"	categórica e classificada em três grupos (não fumante / ex-fumante / fumante)
Consumo de álcool	referida pela quantidade, frequência e tipo de bebida consumida no último ano (avaliada por meio da concentração de etanol das bebidas e convertida para gramas de etanol por dia)	numérica contínua e categorizada em dois grupos: sem consumo e consumo leve a moderado (<15g/dia)***.
Atividade física	referida pela prática regular de atividades físicas no lazer por pelo menos um ano	categórica e dicotômica (ativo/inativo)
Horas de sono	referida em horas de sono diário	numérica discreta e categorizada em dois grupos (<5 / ≥ 5 horas)
Índice de Massa Corporal (IMC)	razão do peso corporal referida em quilos pela estatura corporal referida em metros ao quadrado	numérica contínua e categorizada em normal (IMC >25 kg/m ²), sobrepeso (25 \leq IMC <30 kg/m ²) e obeso (≥ 30 kg/m ²)
Horário de acordar	referida pelo horário em que acordou no dia da coleta da amostra salivar	numérica discreta e categorizada em três grupos (manhã/tarde/noite)

* Critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2011) (ANEXO D). As categorias originais foram agrupadas em três estratos, uma vez que se verificou pequena proporção de mulheres nas categorias extremas (A1, A2 e E). Dessa forma, a categorização adotada foi: alta (A1 + A2 + B); média (C1 + C2) e baixa (D + E) classe econômica.

** Foram considerados do turno noturno as trabalhadoras que realizavam mais de 90% da sua jornada de trabalho no período da noite/madrugada (horários de início do trabalho entre 18h00 e 05h00) e do turno diurno as que realizavam sua jornada de trabalho no período diurno (horários de início do trabalho entre 06h00 e 14h00). As variáveis ocupacionais (turno e setor) foram obtidas junto a empresa e confirmadas pelas trabalhadoras no momento da entrevista.

*** MOREIRA, L. B.; FUCHS, F. D.; MORAES, R. S.; BREDEMEIR, M.; CARDOZO, S.; FUCHS, S. C. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. J Stud Alcohol, n. 57, p. 253-59, 1996.

6.6 LOGÍSTICA

A coleta de dados ocorreu de janeiro a agosto de 2011, nos domicílios das trabalhadoras, por uma equipe de entrevistadores composta por Agentes Comunitários de Saúde (ACS) sob a supervisão de uma coordenadora de pesquisa responsável pela logística do estudo. Para conferir maior acurácia às informações coletadas, todos os entrevistadores receberam treinamento para a aplicação do questionário e dos procedimentos necessários para a coleta das amostras de saliva e encaminhamento para o laboratório contratado. Por meio do Manual de Instruções (ANEXO E), a equipe recebeu orientações padronizadas sobre o processo da entrevista e esclarecimentos quanto à maneira correta de abordagem das trabalhadoras, aplicação do termo de consentimento e coleta das informações. Todos os entrevistadores foram cegados quanto ao “status” de caso ou controle, assim como todos os procedimentos de coleta dos dados foram semelhantes entre casos e controles.

6.7 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS

Para o controle de qualidade dos dados coletados, cerca de 10% das entrevistas foram revisadas aleatoriamente e replicadas parcialmente, via telefone, entre os meses de abril e agosto de 2011. As respostas obtidas em três questões (escolaridade, tempo de trabalho na empresa e horários de dormir e acordar) foram comparadas com as respostas originais com o objetivo de verificar a concordância entre as respostas obtidas. Este processo procurou avaliar a qualidade e consistência dos dados coletados, visando identificar a presença de eventuais imprecisões, erros sistemáticos ou fraudes.

6.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A digitação dos dados foi realizada no programa EpiData versão 3.1, com dupla entrada e posterior comparação e conferência de discordâncias.

A verificação de possíveis inconsistências no banco de dados (identificação e revisão de valores extremos nas variáveis), assim como as análises estatísticas dos dados propostas neste estudo serão realizadas no programa Stata versão 12.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, Estados Unidos).

Estatística descritiva e bivariada serão utilizadas para caracterizar a população em estudo e para comparar as características da amostra entre casos de síndrome metabólica e controles. As variáveis numéricas contínuas serão descritas por meio de medidas de tendência central (média e mediana), incluindo os respectivos valores de desvio-padrão para médias, e as variáveis categóricas serão descritas por meio de medidas de frequência absoluta e relativa. A normalidade da distribuição dos dados será determinada pelo teste de Shapiro-Wilk, histogramas de frequência e diagramas de caixa (boxplots). Os testes *t* de Student ou ANOVA serão utilizados para examinar diferenças entre médias e o teste Exato de Fisher para verificar heterogeneidade de proporções. Quatro parâmetros de cortisol serão analisados: cortisol ao acordar, cortisol após jornada de trabalho, mudança do nível de cortisol durante o dia (diferença entre nível de cortisol ao acordar e após jornada de trabalho) e a estimativa de produção total diária de cortisol (Area Under the Curve - AUC), considerando as duas medidas de cortisol em relação ao tempo entre as duas coletas em horas (PRUESSNER et al., 2003). Destaca-se, que os valores originais de cortisol salivar (em ng/ml) serão convertidos em nmol/L (multiplicado por 2,76), unidade de medida padrão para cortisol, e que todos os parâmetros analisados serão transformados logaritmicamente para atenuar a assimetria natural das suas distribuições.

As características psicométricas das escalas de estresse percebido utilizadas (PSS-10 e PSS-4) serão avaliadas por meio de análise descritiva (frequências absolutas e relativa), matriz de correlação (coeficientes de correlação linear), consistência interna (coeficientes de Alpha de Cronbach) e da validade do construto (análises fatoriais exploratórias com rotação ortogonal pelo método varimax). A determinação do número de fatores será definida pelos resultados da variância total explicada e pelo gráfico de Cattell (ScreePlot). Já a pertinência da análise fatorial e a adequação do tamanho amostral serão avaliadas pelas medidas do coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e pelo teste de esfericidade de Bartlett.

Para a análise de associação entre cortisol salivar e de estresse percebido com SM será utilizada a Razão de Odds (RO), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), calculada através de Regressão Logística Condicional (STATA, 2015). Todos os parâmetros de cortisol e os escores obtidos pelas escalas de estresse percebido serão classificados em tercis (baixo, médio e alto) para a realização das análises. A associação entre o desfecho em estudo (SM) e as exposições de interesse (cortisol salivar e estresse percebido) será verificada por meio de um modelo de análise sem ajuste (análise bruta) e um modelo de análise multivariável, incluindo os possíveis fatores de confusão, associados com a exposição ou com o desfecho, que apresentarem um nível de significância menor que 20% ($p < 0,20$) na análise bruta.

A Figura 5, a seguir, apresenta o modelo de análise, com base num modelo conceitual de determinação e das inter-relações das variáveis (VICTORA et al., 1997). O modelo de análise multivariável proposto para este estudo considera as características sociodemográficas em um nível distal, as características ocupacionais e comportamentais em um nível intermediário e o estresse em um nível proximal de determinação em relação à SM.

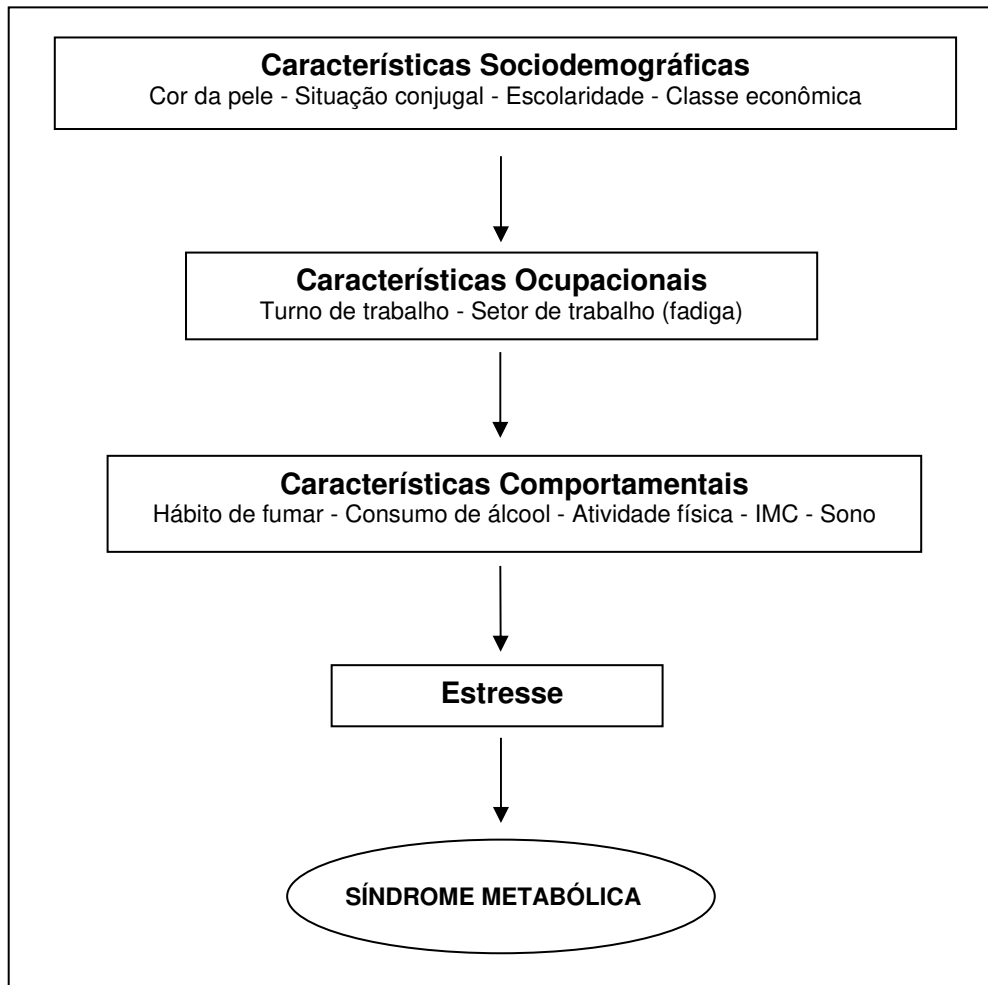


Figura 5. Modelo conceitual e de análise multivariável do estudo

6.9 APRESENTAÇÃO E DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

De acordo com os objetivos e o plano de análises proposto para este estudo, os resultados obtidos serão apresentados em quatro etapas distintas, conforme a organização a seguir:

1) Caracterização da amostra em estudo

- Descrição das características gerais da amostra total, dos casos de SM e dos controles, conforme as características clínicas e antropométricas;
- Descrição das características gerais da amostra total, dos casos de SM e dos controles, conforme as características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais.

2) Análises de associação entre cortisol salivar e SM

- Descrição dos níveis de cortisol salivar entre casos de SM, controles e da amostra total;
- Descrição dos níveis de cortisol salivar de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais;
- Apresentação dos modelos de associação entre cortisol salivar e SM.

3) Análises da confiabilidade das escalas de estresse percebido utilizadas

- Descrição das características psicométricas da escala de estresse percebido com 10 itens (PSS-10);
- Descrição das características psicométricas da escala de estresse percebido com 4 itens (PSS-4).

4) Análises de associação entre estresse percebido (PSS) e SM

- Descrição dos níveis de percepção de estresse obtidos pelas pontuações das escalas PSS-10 e PSS-4 entre casos de SM, controles e da amostra total;
- Descrição dos níveis de percepção de estresse obtidos pelas pontuações das escalas PSS-10 e PSS-4 de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais;
- Apresentação dos modelos de associação entre estresse percebido e SM.

Os resultados deste projeto de pesquisa serão divulgados por meio de uma tese de doutorado, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC/UNISINOS) como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, contemplando um artigo original para publicação em periódico científico indexado na base

de dados do MEDLINE. Além do artigo original, o volume final da tese também contemplará um estudo de revisão sistemática sobre o tema de pesquisa deste projeto. Destaca-se, também, que os resultados encontrados neste estudo serão divulgados em congressos das áreas de Saúde Coletiva, Epidemiologia, Endocrinologia e Psicologia.

Abaixo são listados os títulos prévios dos artigos a serem publicados:

- Artigo 1 (Original): Salivary cortisol, perceived stress, and metabolic syndrome: a matched case-control study in female shift workers

- Artigo 2 (Revisão): Cortisol levels and metabolic syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies (APÊNDICE A: Protocolo de pesquisa)

6.10 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISINOS sob parecer de número 3153/2009. Cada participante foi esclarecida quanto aos objetivos da pesquisa, da garantia de confidencialidade dos dados e isenção de riscos. Antes de cada entrevista foi realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO F) e a assinatura do Termo, em duas vias de igual teor, após o aceite de participação na pesquisa. Uma cópia do Termo ficou com a entrevistada e outra com o pesquisador responsável. No documento, constava o telefone de contato do pesquisador e todas as informações sobre a pesquisa de forma clara e de fácil compreensão.

Para evitar possíveis conflitos éticos, a identificação da empresa e os nomes dos municípios citados neste projeto foram preservados. Destaca-se, também, que todos os resultados alterados dos exames laboratoriais foram comunicados às mulheres participantes do estudo, para que as mesmas procurassem um atendimento médico especializado de sua preferência com os resultados obtidos por escrito.

7 CRONOGRAMA

O cronograma abaixo apresenta a distribuição das etapas de elaboração e aplicação deste projeto de pesquisa para posterior defesa como tese de doutorado no PPGSC/UNISINOS. Destaca-se, que os dados utilizados neste estudo já foram coletados, portanto, as etapas de preparação e teste dos instrumentos, elaboração do manual de instruções, seleção e treinamento dos entrevistadores, processo de coleta, controle de qualidade e digitação dos dados já foram executados e concluídos.

Meses	2013		2014				2015				2016				2017	
	Jul a Set	Out a Dez	Jan a Mar	Abr a Jun	Jul a Set	Out a Dez	Jan a Mar	Abr a Jun	Jul a Set	Out a Dez	Jan a Mar	Abr a Jun	Jul a Set	Out a Dez	Jan a Mar	Abr a Jun
Definição do Tema de Pesquisa																
Busca e Revisão de Literatura Científica																
Elaboração/Redação do Projeto de Pesquisa																
Revisão/Limpeza dos Dados Coletados																
Análise dos Dados																
Redação do Artigo Original																
Bolsa SWE (Karolinska Institutet/Suécia)*																
Submissão do Artigo Original																
Redação do Protocolo do Artigo de Revisão																
Qualificação do Projeto de Pesquisa																
Redação do Artigo de Revisão																
Redação do Relatório de Trabalho de Campo																
Elaboração/Redação Final da Tese																
Defesa Pública da Tese																
Submissão do Artigo de Revisão																
Divulgação do Estudo em Evento Científico																

* Bolsa de Doutorado Sandwich no Exterior - SWE: Chamada Nº 41/2012 - Convênio CNPq/GSK (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/GlaxoSmithKline). Processo Número 207314/2015-2. Período de vigência da Bolsa SWE: 01/10/2015 a 31/12/2015. Instituição de Destino no Exterior: Karolinska Institutet/Estocolmo/Suécia. Orientadora no Exterior: Profa. Dra. Elisabete Weiderpass Vainio (Department of Medical Epidemiology and Biostatistics - MEB).

8 ORÇAMENTO

O presente projeto faz parte de um estudo maior que recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, por meio dos editais universais 14/2009 e 16/2011 (processos números 477069/2009-6 e 478366/2011-6, respectivamente). Este financiamento cobriu todos os custos necessários para a coleta de dados dos participantes e das amostras de sangue, assim como os exames laboratoriais de colesterol, triglicerídeos e glicemia. Todo o material para a coleta, armazenamento e análise do cortisol salivar foi obtido por meio de uma parceria institucional com o Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Dessa forma, investimentos financeiros adicionais não serão necessários para a realização deste projeto.

O orçamento proposto abaixo, apresenta e detalha uma estimativa dos custos necessários para o desenvolvimento e aplicabilidade deste projeto de pesquisa.

Item	Quantidade	Valor Unitário (R\$)	Subtotal (R\$)
CUSTEIO			
Material de consumo: envelopes, lápis, borracha, apontador, prancheta, sacos plásticos, etiquetas, grampeador e caixas-arquivo	-	-	2.000,00
Impressão (questionário/envelope/manual/termo de consentimento)	2000	(por página*) 0,10	200,00
Dispositivo coletor de saliva - Salivette® (caixa com 100 unidades)	3	180,00	540,00
Kit Cortisol HNP MAG-35K - 100 testes (Merck Millipore™)	3	2.800,00	8.400,00
Kit de controle de análises (Salivar Control-DKO067-2mL-DiaMetra)	1	350,00	350,00
Pagamento de laboratório de análises bioquímicas (análise salivar)	250	10,00	2.500,00
Pagamento de pessoa física em caráter eventual (entrevistador)	20	(por entrevista*) 15,00	3.750,00
Pagamento de pessoa física em caráter eventual (digitador)	2	(por questionário*) 5,00	2.500,00
Revisão/tradução de artigo científico para publicação	2	1.600,00	3.200,00
CUSTO TOTAL DO PROJETO			23.440,00

*Orçamento elaborado com base em uma amostra de aproximadamente 250 indivíduos.

9 REFERÊNCIAS

ABEP. **Critério de Classificação Econômica Brasil**. São Paulo: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2011. Disponível em: < <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx> >. Acesso em: 22 Out 2011.

ABRAHAM, S. B. et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 1, p. E105-17, 2013.

ADAM, E. K. et al. Day-to-day dynamics of experience--cortisol associations in a population-based sample of older adults. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, n. 45, p. 17058-63, 2006.

ADAM, E. K.; KUMARI, M. Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 10, p. 1423-36, 2009.

ADAMS, R. J. et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. **Diabetes Care**, v. 28, n. 11, p. 2777-9, 2005.

AGUILAR, M. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. **JAMA**, v. 313, n. 19, p. 1973-1974, 2015.

AKERSTEDT, T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. **Occup Med (Lond)**, v. 53, n. 2, p. 89-94, 2003.

AKTER, S. et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e68319, 2013.

AL-DAGHRI, N. M. et al. Gender-dependent associations between socioeconomic status and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the adult Saudi population. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 14, p. 51, 2014.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, 2009.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, 2006.

ALBERTI, K. G. et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-62, 2005.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, n. 7, p. 539-53, 1998.

ALEGRIA, E. et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. **Rev Esp Cardiol**, v. 58, n. 7, p. 797-806, 2005.

ALI, O. et al. Methylation of SOCS3 is Inversely Associated with Metabolic Syndrome in an Epigenome-Wide Association Study of Obesity. **Epigenetics**, p. 0, 2016.

ALKERWI, A. et al. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. **Atherosclerosis**, v. 204, n. 2, p. 624-35, 2009.

ALKERWI, A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study. **BMC Public Health**, v. 11, n. 1, p. 4, 2011.

ALMADI, T.; CATHERS, I.; CHOW, C. M. Associations among work-related stress, cortisol, inflammation, and metabolic syndrome. **Psychophysiology**, v. 50, n. 9, p. 821-30, 2013.

AMIOT, M. J.; RIVA, C.; VINET, A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. **Obes Rev**, v. 17, n. 7, p. 573-86, 2016.

AMR, M.; HADY EL GILANY, A.; EL-HAWARY, A. Does gender predict medical students' stress in mansoura, egypt? **Med Educ Online**, v. 13, p. 12, 2008.

ANAGNOSTIS, P. et al. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 8, p. 2692-701, 2009.

ANDREOU, E. et al. Perceived Stress Scale: reliability and validity study in Greece. **Int J Environ Res Public Health**, v. 8, n. 8, p. 3287-98, 2011.

ASSMANN, G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. **Am J Cardiol**, v. 99, n. 4, p. 541-8, 2007.

ATHYROS, V. G. et al. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. **Curr Med Res Opin**, v. 21, n. 8, p. 1157-9, 2005.

ATHYROS, V. G. et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. **Curr Med Res Opin**, v. 26, n. 3, p. 713-9, 2010.

AUSTIN-KETCH, T. L. et al. Metabolic syndrome and salivary cortisol: Is there dysregulation among a group of active duty urban police officers? **Diabetes Metab Syndr**, v. 4, n. 2, p. 82-88, 2010.

BADRICK, E. et al. The relationship between alcohol consumption and cortisol secretion in an aging cohort. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 3, p. 750-7, 2008.

BADRICK, E.; KIRSCHBAUM, C.; KUMARI, M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 3, p. 819-24, 2007.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med**, v. 16, n. 5, p. 442-3, 1999.

- BANNAI, A.; TAMAKOSHI, A. The association between long working hours and health: a systematic review of epidemiological evidence. **Scand J Work Environ Health**, v. 40, n. 1, p. 5-18, 2014.
- BARBOSA-LEIKER, C. et al. Measurement invariance of the perceived stress scale and latent mean differences across gender and time. **Stress Health**, v. 29, n. 3, p. 253-60, 2013.
- BARBOSA, J. B. et al. Síndrome metabólica em ambulatório cardiológico. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 46-54, 2010.
- BARBOSA, J.B. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and other cardiovascular risk factors in university students. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1123-1136, 2016.
- BARBOSA, P. J. B. et al. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 4, p. 407-414, 2006.
- BARBOSA, P. J. et al. Influência da cor de pele auto-referida na prevalência da síndrome metabólica numa população urbana do Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 34-40, 2010.
- BAXTER, A. J.; COYNE, T.; MCCLINTOCK, C. Dietary patterns and metabolic syndrome--a review of epidemiologic evidence. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 15, n. 2, p. 134-42, 2006.
- BEIGH, S. H.; JAIN, S. Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. **Bioinformation**, v. 8, n. 13, p. 613-6, 2012.
- BELFKI, H. et al. Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among Tunisian adults: results of the Transition and Health Impact in North Africa (TAHINA) project. **Public Health Nutr**, v. 16, n. 4, p. 582-90, 2013.
- BJÖRNTORP, P.; ROSMOND, R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. **Ann N Y Acad Sci**, v. 892, p. 297-307, 1999.
- BOIVIN, D. B.; BOUDREAU, P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. **Pathol Biol (Paris)**, v. 62, n. 5, p. 292-301, 2014.
- BOPP, M.; BARBIERO, S. Prevalence of metabolic syndrome in outpatients of the Institute of Cardiology of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 5, p. 473-477, 2009.
- BRAHMBHATT, K. R. et al. Perceived stress and sources of stress among medical undergraduates in a private medical college in Mangalore, India. **IJBAR**, v. 4, n. 2, p. 128-36, 2013.
- BRASIL. **Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora**. Portaria Nº 1.823, de 23 de Agosto de 2012. D.O.U. - Ano CXLIX Nº 165, Seção I, págs. 46-51. Ministério da Saúde: Brasília. 2012.
- BROWN, T. M. et al. Does prevalence of the metabolic syndrome in women with coronary artery disease differ by the ATP III and IDF criteria? **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 5, p. 841-7, 2008.
- BRUNNER, E. J. et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. **Circulation**, v. 106, n. 21, p. 2659-65, 2002.

BUCHANAN, T. W. et al. Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. **Biol Psychiatry**, v. 56, n. 9, p. 651-6, 2004.

BURTON, W. N. et al. The prevalence of metabolic syndrome in an employed population and the impact on health and productivity. **J Occup Environ Med**, v. 50, n. 10, p. 1139-48, 2008.

BUSTOS, P. et al. Metabolic syndrome in young adults from two socioeconomic Latin American settings. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 17, n. 8, p. 581-9, 2007.

CABRERA, M. A. et al. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. **Int J Cardiol**, v. 114, n. 2, p. 224-9, 2007.

CAI, X. et al. Potassium and Obesity/Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiological Evidence. **Nutrients**, v. 8, n. 4, 2016.

CALDWELL, J. C. Population health in transition. **Bull World Health Organ**, v. 79, n. 2, p. 159-60, 2001.

CAMARGO, E. M. et al. Estresse percebido, comportamentos relacionados à saúde e condições de trabalho de professores universitários. **Psicol Argum**, v. 31, n. 75, p. 589-597, 2013.

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 33, n. 2, p. 351-75, 2004.

CAMPBELL, B. et al. Females, Hispanics and older individuals are at greatest risk of developing metabolic syndrome in the U.S. **Diabetes Metab Syndr**, 2016.

CAMPO-ARIAS, A.; BUSTOS-LEITON, G. J.; ROMERO-CHAPARRO, A. Consistencia interna y dimensionalidad de la Escala de Estrés Percibido (EEP-10 y EEP-14) en una muestra de universitarias de Bogotá, Colombia. **Aquichán**, v. 9, n. 3, p. 271-280, 2009.

CANUTO, R.; GARCEZ, A. S.; OLINTO, M. T. Metabolic syndrome and shift work: a systematic review. **Sleep Med Rev**, v. 17, n. 6, p. 425-31, 2013.

CANUTO, R. et al. Metabolic syndrome in fixed-shift workers. **Rev Saude Publica**, v. 49, p. 30, 2015.

CARSON, T. L. et al. A Study of the Relationship between Food Group Recommendations and Perceived Stress: Findings from Black Women in the Deep South. **J Obes**, v. 2015, p. 203164, 2015.

CASTRO, M.; MOREIRA, A.C. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 4, p. 358-367, 2003.

CAVAGIONI, L. C. et al. Síndrome metabólica em motoristas profissionais de transporte de cargas da rodovia BR-116 no trecho Paulista-Régis Bittencourt. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 6, p. 1015-1023, 2008.

CHANG, C. J. et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome in Taiwan. **Obes Res Clin Pract**, 2015.

CHAU, F.W. **Ritmo circadiano de la liberación de cortisol.** Blog Fong-Wan's Ideas: Ideas Diferentes para Gente Inteligente, 2016. Disponível em: < <http://fongwanchau.com/blog/images/2015/05/ritmo-circadiano-liberacion-cortisol.png> >. Acesso em: 09 Jun 2016.

CHEMSPIDER. **Cortisol - chemical structure.** ChemSpider: Search and share chemistry. Royal Society of Chemistry, 2016. Disponível em: < <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5551.html> >. Acesso em: 14 Jun 2016.

CHEN, G. C. et al. Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Sci Rep**, v. 5, p. 14606, 2015.

CHROUSOS, G. P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 24 Suppl 2, p. S50-5, 2000.

CLEMENTS, A. D. Salivary cortisol measurement in developmental research: where do we go from here? **Dev Psychobiol**, v. 55, n. 3, p. 205-20, 2013.

COHEN, A. et al. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 15, n. 6, p. 763-73, 2006.

COHEN, S.; JANICKI-DEVERTS, D. Who's Stressed? Distributions of Psychological Stress in the United States in Probability Samples from 1983, 2006, and 20091. **J Appl Soc Psychol**, v. 42, n. 6, p. 1320-1334, 2012.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. **J Health Soc Behav**, v. 24, n. 4, p. 385-96, 1983.

COHEN, S.; KESSLER, R.C.; GORDON, L.U. **Measuring Stress – A Guide for Health and Social Scientists.** New York: Oxford University Press, 1997.

COHEN, S. et al. Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. **Psychosom Med**, v. 68, n. 1, p. 41-50, 2006.

COHEN, S.; WILLIAMSON, G. M. Perceived Stress in a Probability Sample of United States. In: SPACAPAN, S. e OSKAMP, S. (Ed.). **The social psychology of health: claremont symposium on applied social psychology.** Newbury Park, CA: Sage, 1988. p.31-67.

COLE, S. R. Assessment of differential item functioning in the Perceived Stress Scale-10. **J Epidemiol Community Health**, v. 53, n. 5, p. 319-20, 1999.

CONCEIÇÃO, J. C. R. et al. Relação das características sociodemográficas com o estresse percebido em idosos praticantes de exercícios físicos. **RBCEH**, v. 9, n. 1, p. 89-97, 2012.

CONSTANTINOPOULOS, P. et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. **Eur J Endocrinol**, v. 172, n. 1, p. 69-78, 2015.

CORDEIRO, R. O mito da doença rara. **Rev Bras Epidemiol**, v. 8, n. 2, p. 111-116, 2005.

CORNIER, M. A. et al. The metabolic syndrome. **Endocr Rev**, v. 29, n. 7, p. 777-822, 2008.

COSTA, F. F. et al. Combination of risk factors for metabolic syndrome in the military personnel of the Brazilian Navy. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 6, p. 485-492, 2011.

COSTA, G. Shift work and occupational medicine: an overview. **Occup Med (Lond)**, v. 53, n. 2, p. 83-8, 2003.

CRICHTON, G. E. et al. Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues. **Obes Rev**, v. 12, n. 5, p. e190-201, 2011.

DA ROCHA, C. A. Humor e estresse de judocas em treinamento e competição. 126 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Movimento Humano) -- Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil. 2010.

DASKALOPOULOU, S. S. et al. Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? **Curr Vasc Pharmacol**, v. 4, n. 3, p. 185-97, 2006.

DAVILA, E. P. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. workers. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2390-5, 2010.

DE BACQUER, D. et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. **Int J Epidemiol**, v. 38, n. 3, p. 848-54, 2009.

DE CARVALHO VIDIGAL, F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1198, 2013.

DE LIZ, C. M. et al. Características ocupacionais e sociodemográficas relacionadas ao estresse percebido de policiais militares. **Rev Cub Med Mil**, v. 43, n. 4, p. 467-480, 2014.

DE OLIVEIRA, B. M. et al. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. **Rev Bras Reumatol (Rio J)**, v. 56, n. 2, p. 117-25, 2016.

DEDOVIC, K. et al. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. **Neuroimage**, v. 47, n. 3, p. 864-71, 2009.

DESANTIS, A. S. et al. Associations of salivary cortisol levels with metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 11, p. 3483-92, 2011.

DESROCHES, S.; LAMARCHE, B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 32, n. 1, p. 23-32, 2007.

DIBABA, D. T. et al. Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. **Diabet Med**, v. 31, n. 11, p. 1301-9, 2014.

DOS SANTOS, P. R.; FERRARI, G. S.; FERRARI, C. K. Diet, sleep and metabolic syndrome among a legal Amazon population, Brazil. **Clin Nutr Res**, v. 4, n. 1, p. 41-5, 2015.

DRAPEAU, V. et al. Waist circumference is useless to assess the prevalence of metabolic abnormalities in severely obese women. **Obes Surg**, v. 17, n. 7, p. 905-9, 2007.

DUTRA, E. S. et al. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. **Diabetol Metab Syndr**, v. 4, n. 1, p. 20, 2012.

EBRAHIMI, M. H.; DELVARIANZADEH, M.; SAADAT, S. Prevalence of metabolic syndrome among Iranian occupational drivers. **Diabetes Metab Syndr**, 2015.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-28, 2005.

EDELMAN, S. et al. Epigenetic and genetic factors predict women's salivary cortisol following a threat to the social self. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e48597, 2012.

EDWARDSON, C. L. et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e34916, 2012.

EINHORN, D. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr Pract**, v. 9, n. 3, p. 237-52, 2003.

ELOUEJ, S. et al. Gender-specific associations of genetic variants with metabolic syndrome components in the Tunisian population. **Endocr Res**, p. 1-10, 2016.

ENKH-OYUN, T. et al. Epidemiologic Features of Metabolic Syndrome in a General Mongolian Population. **Metab Syndr Relat Disord**, 2015.

ENTRINGER, S. et al. Attenuation of maternal psychophysiological stress responses and the maternal cortisol awakening response over the course of human pregnancy. **Stress**, v. 13, n. 3, p. 258-68, 2010.

ERVIN, R. B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. **Natl Health Stat Report**, n. 13, p. 1-7, 2009.

ESMAILZADEHHA, N. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Qazvin Metabolic Diseases Study (QMDS), Iran: a comparative analysis of six definitions. **Endocr Regul**, v. 47, n. 3, p. 111-20, 2013.

ESPOSITO, K. et al. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 14, n. 3, p. 255-63, 2013.

ESQUIROL, Y. et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. **Arch Cardiovasc Dis**, v. 104, n. 12, p. 636-68, 2011.

ESTEGHAMATI, A. et al. Association of serum cortisol levels with parameters of metabolic syndrome in men and women. **Clin Invest Med**, v. 34, n. 3, p. E131-7, 2011.

EUROFOUND. **Fourth European Working Conditions Survey (European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions)**. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2007. Disponível em: < <http://www.eurofound.europa.eu/pubdocs/2006/98/en/2/ef0698en.pdf> >. Acesso em: 12 Aug 2014.

Executive Summary of The 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). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486-97, 2001.

FALKNER, B.; COSSROW, N. D. Prevalence of metabolic syndrome and obesity-associated hypertension in the racial ethnic minorities of the United States. **Curr Hypertens Rep**, v. 16, n. 7, p. 449, 2014.

FARIAS, D. R. E.; PEREIRA, A. F.; ROSA, G. Síndrome metabólica na doença arterial coronariana e vascular oclusiva: uma revisão sistemática. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 6, p. 150-78, 2010.

FARO, A. Estresse e estressores na pós-graduação: estudo com mestrandos e doutorandos no Brasil. **Psicol Teor e Pesq** v. 29, n. 1, p. 51-60, 2013a.

_____. Um modelo explicativo para o bem-estar subjetivo: estudo com mestrandos e doutorandos no Brasil. **Psicol Reflex Crit**, v. 26, n. 4, p. 654-662, 2013b.

_____. Análise fatorial confirmatória das três versões da Perceived Stress Scale (PSS): um estudo populacional. **Psicol Reflex Crit**, v. 28, n. 1, p. 21-30, 2015.

FARO, A.; PEREIRA, M. E. Medidas do estresse: uma revisão narrativa. **Psicol, Saúde & Doenças**, v. 14, n. 1, p. 101-124, 2013.

FEDERENKO, I. et al. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 2, p. 174-84, 2004.

FEKEDULEGN, D. et al. Associations of long-term shift work with waking salivary cortisol concentration and patterns among police officers. **Ind Health**, v. 50, n. 6, p. 476-86, 2012.

FELIPE-DE-MELO, E. R. T. et al. Fatores associados à síndrome metabólica em trabalhadores administrativos de uma indústria de petróleo. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 16, n. 8, p. 3443-3452, 2011.

FERREIRA, G. G. et al. Estudo dos níveis de ansiedade e estresse em nadadores de ambos os sexos. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v. 5, n. 1, p. 299-306, 2007.

FIGUEIREDO NETO, J. A. et al. Síndrome metabólica e menopausa: estudo transversal em ambulatório de ginecologia. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 3, p. 339-345, 2010.

FILHO, R. T.; D'OLIVEIRA, A., JR. The Prevalence of Metabolic Syndrome Among Soldiers of the Military Police of Bahia State, Brazil. **Am J Mens Health**, v. 8, n. 4, p. 310-5, 2014.

FOLKARD, S. Do Permanent Night Workers Show Circadian Adjustment? A Review Based on the Endogenous Melatonin Rhythm. **Chronobiol Int**, v. 25, n. 2-3, p. 215-224, 2008.

FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. **Diabetes Care**, v. 28, n. 11, p. 2745-9, 2005.

FORD, E. S.; GILES, W. H. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p. 575-81, 2003.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, n. 3, p. 356-9, 2002.

FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **J Diabetes**, v. 2, n. 3, p. 180-93, 2010.

FRANCA, S. L.; LIMA, S. S.; VIEIRA, J. R. Metabolic Syndrome and Associated Factors in Adults of the Amazon Region. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0167320, 2016.

FRANCO, G. P. P. et al. Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá - MT: prevalência e fatores associados. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 6, p. 472-478, 2009.

FRIEND, A.; CRAIG, L.; TURNER, S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 11, n. 2, p. 71-80, 2013.

FRISMAN, G. H.; KRISTENSON, M. Psychosocial status and health related quality of life in relation to the metabolic syndrome in a Swedish middle-aged population. **Eur J Cardiovasc Nurs**, v. 8, n. 3, p. 207-15, 2009.

FROST, P.; KOLSTAD, H. A.; BONDE, J. P. Shift work and the risk of ischemic heart disease - a systematic review of the epidemiologic evidence. **Scand J Work Environ Health**, v. 35, n. 3, p. 163-79, 2009.

GALASSI, A.; REYNOLDS, K.; HE, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. **Am J Med**, v. 119, n. 10, p. 812-9, 2006.

GAMI, A. S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **J Am Coll Cardiol**, v. 49, n. 4, p. 403-14, 2007.

GAO, M. et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with metabolic syndrome: a case-control study and a systematic meta-analysis in the Chinese population. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e58412, 2013.

GAVRILA, D. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. **BMC Public Health**, v. 11, p. 562, 2011.

GENNUSO, K. P. et al. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. **Diabetologia**, v. 58, n. 3, p. 485-92, 2015.

GITCHEL, W. DENT; ROESSLER, RICHARD T.; TURNER, RONNA C. Gender Effect According to Item Directionality on the Perceived Stress Scale for Adults With Multiple Sclerosis. **Rehabil Couns Bull**, v. 55, n. 1, p. 20-28, 2011.

GODOS, J. et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. **Int J Food Sci Nutr**, p. 1-11, 2016.

GOLDEN-KREUTZ, D. M. et al. Assessing stress in cancer patients: a second-order factor analysis model for the Perceived Stress Scale. **Assessment**, v. 11, n. 3, p. 216-23, 2004.

GOLDEN, S. H. et al. Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. **Eur J Epidemiol**, v. 26, n. 7, p. 511-25, 2011.

GOLDSTEIN, D. S.; KOPIN, I. J. Evolution of concepts of stress. **Stress**, v. 10, n. 2, p. 109-20, 2007.

GONZALEZ-ORTIZ, M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in adults with excess of adiposity: comparison of the Adult Treatment Panel III criteria with the International Diabetes Federation definition. **Acta Diabetol**, v. 43, n. 3, p. 84-6, 2006.

GOTTLIEB, M. G. V.; CRUZ, I. B. M.; BODANESE, L. C. Origem da síndrome metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. **Sci Med**, v. 18, n. 1, p. 31-8, 2008.

GOZANSKY, W. S. et al. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic--pituitary--adrenal axis activity. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 63, n. 3, p. 336-41, 2005.

GRAGNOLI, C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. **Appl Clin Genet**, v. 7, p. 43-53, 2014.

GRANGER, D. A. et al. Medication effects on salivary cortisol: tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 10, p. 1437-48, 2009.

GRIEFAHN, B.; ROBENS, S. The cortisol awakening response: a pilot study on the effects of shift work, morningness and sleep duration. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n. 7, p. 981-8, 2008.

_____. The normalization of the cortisol awakening response and of the cortisol shift profile across consecutive night shifts--an experimental study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 10, p. 1501-9, 2010.

GRIMES, D. A.; SCHULZ, K. F. Compared to what? Finding controls for case-control studies. **The Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1429-1433, 2005.

GRONNER, M. F. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 7, p. 713-9, 2011.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 2, p. 399-404, 2007.

_____. Metabolic syndrome pandemic. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, n. 4, p. 629-36, 2008.

GRUNDY, S. M. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, n. 2, p. e13-8, 2004.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-52, 2005.

GUO, Y. et al. Shift work and the relationship with metabolic syndrome in chinese aged workers. **PLoS One**, v. 10, n. 3, p. e0120632, 2015.

HAAB, R. S.; BENVENÚ, L. A.; FISCHER, E. V. Prevalência de Síndrome Metabólica em uma área rural de Santa Rosa. **RBMFC**, v. 7, n. 23, p. 10, 2012.

HARRINGTON, J. M. Health effects of shift work and extended hours of work. **Occup Environ Med**, v. 58, n. 1, p. 68-72, 2001.

HE, D. et al. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Endocrine**, v. 46, n. 2, p. 231-40, 2014.

HEBER, E. et al. Web-Based and Mobile Stress Management Intervention for Employees: A Randomized Controlled Trial. **J Med Internet Res**, v. 18, n. 1, p. e21, 2016.

HELLHAMMER, D. H.; WUST, S.; KUDIELKA, B. M. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 2, p. 163-71, 2009.

HERRERO, J.; MENESES, J. Short Web-based versions of the perceived stress (PSS) and Center for Epidemiological Studies-Depression (CESD) Scales: a comparison to pencil and paper responses among Internet users. **Comput Human Behav**, v. 22, n. 5, p. 830-846, 2006.

HEWITT, P. L.; FLETT, G. L.; MOSHER, S. W. The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. **J Psychopathol Behav Assess**, v. 14, n. 3, p. 247-257, 1992.

HIDAKA, T. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components among Japanese Workers by Clustered Business Category. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. e0153368, 2016.

HO, H. H. et al. Prevalence and associated factors for metabolic syndrome in Taiwanese hospital employees. **Asia Pac J Public Health**, v. 23, n. 3, p. 307-14, 2011.

HOMANN, D. et al. Percepção de estresse e sintomas depressivos: funcionalidade e impacto na qualidade de vida em mulheres com fibromialgia. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 3, p. 324-330, 2012.

HOSSEINPOUR-NIAZI, S. et al. Association of marital status and marital transition with metabolic syndrome: tehran lipid and glucose study. **Int J Endocrinol Metab**, v. 12, n. 4, p. e18980, 2014.

HUANG, Y.; LIU, X. Leisure-time physical activity and the risk of metabolic syndrome: meta-analysis. **Eur J Med Res**, v. 19, p. 22, 2014.

HUNG, E. W. et al. Shift work parameters and disruption of diurnal cortisol production in female hospital employees. **Chronobiol Int**, p. 1-11, 2016.

ILO. **Shift work: conditions of work and employment programme**. Information Sheet No. WT-8. Geneva: International Labour Organization, 2004. Disponível em: <http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---travail/documents/publication/wcms_170713.pdf>. Acesso em: 30 Jul, 2014.

JACOBSON, L.; SAPOLSKY, R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. **Endocr Rev**, v. 12, n. 2, p. 118-34, 1991.

JANCZURA, M. et al. The Relationship of Metabolic Syndrome with Stress, Coronary Heart Disease and Pulmonary Function--An Occupational Cohort-Based Study. **PLoS One**, v. 10, n. 8, p. e0133750, 2015.

JANG, Y. M. et al. The Association between Midnight Salivary Cortisol and Metabolic Syndrome in Korean Adults. **Diabetes Metab J**, v. 36, n. 3, p. 245-50, 2012.

JARVELA-REIJONEN, E. et al. High perceived stress is associated with unfavorable eating behavior in overweight and obese Finns of working age. **Appetite**, 2016.

JEONG, I. K. The role of cortisol in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Diabetes Metab J**, v. 36, n. 3, p. 207-10, 2012.

JOHNSON, E. O. et al. Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 16, n. 2, p. 115-130, 1992.

JU, S. Y.; CHOI, W. S. Sleep duration and metabolic syndrome in adult populations: a meta-analysis of observational studies. **Nutr Diabetes**, v. 3, p. e65, 2013.

JU, S. Y. et al. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. **Nutrients**, v. 6, n. 12, p. 6005-19, 2014.

JU, S. Y.; JEONG, H. S.; KIM DO, H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 3, p. 1053-63, 2014.

KAJANTIE, E. et al. Size at birth, the metabolic syndrome and 24-h salivary cortisol profile. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 60, n. 2, p. 201-7, 2004.

KANG, D. R.; HA, Y.; HWANG, W. J. Prevalence and associated risk factors of the metabolic syndrome in the Korean workforce. **Ind Health**, v. 51, n. 3, p. 256-65, 2013.

KANG, J. H.; SONG, Y. M. Association Between Cotinine-Verified Smoking Status and Metabolic Syndrome: Analyses of Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2010. **Metab Syndr Relat Disord**, 2015.

KANTERMANN, T. et al. Shift-work research: Where do we stand, where should we go? **Sleep Biol Rhythms**, v. 8, n. 2, p. 95-105, 2010.

KAPLAN, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. **Arch Intern Med**, v. 149, n. 7, p. 1514-20, 1989.

KARLSSON, B. H. et al. Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 76, n. 6, p. 424-30, 2003.

KASTORINI, C. M. et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. **J Am Coll Cardiol**, v. 57, n. 11, p. 1299-313, 2011.

KAWADA, T. et al. Increase in the prevalence of metabolic syndrome among workers according to age. **Aging Male**, v. 13, n. 3, p. 184-7, 2010.

KAZAKOU, P. et al. Activated hypothalamic pituitary adrenal axis in patients with metabolic syndrome. **Horm Metab Res**, v. 44, n. 11, p. 839-44, 2012.

KEANE, D. et al. Diet and metabolic syndrome: an overview. **Curr Vasc Pharmacol**, v. 11, n. 6, p. 842-57, 2013.

KELLER, B. et al. Estudo comparativo do nível de cortisol salivar pré competição, estresse percebido e sintomas de estresse em atletas de luta olímpica. **Coleção Pesquisa em Educação Física**, v. 5, n. 1, p. 291-98, 2007.

KELLER, B. et al. Relação do estresse percebido e a posição de jogo. **Rev Científica JOPEF**, v. 1, n. 2, p. 129-132, 2007.

KELLINY, C. et al. Metabolic syndrome according to different definitions in a rapidly developing country of the African region. **Cardiovasc Diabetol**, v. 7, p. 27, 2008.

KIRSCHBAUM, C.; HELLHAMMER, D. H. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 4, p. 313-33, 1994.

KLEIN, E. M. et al. The German version of the Perceived Stress Scale - psychometric characteristics in a representative German community sample. **BMC Psychiatry**, v. 16, p. 159, 2016.

KNUTSSON, A. Health disorders of shift workers. **Occup Med (Lond)**, v. 53, n. 2, p. 103-8, 2003.

KOBAYASHI, T. et al. Long working hours and metabolic syndrome among Japanese men: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, p. 395, 2012.

KOPP, M. S. et al. Measures of stress in epidemiological research. **J Psychosom Res**, v. 69, n. 2, p. 211-25, 2010.

KRAGELUND, C. et al. Metabolic syndrome and mortality in stable coronary heart disease: relation to gender. **Int J Cardiol**, v. 121, n. 1, p. 62-7, 2007.

KUBRUSLY, M. et al. Prevalence of metabolic syndrome according to NCEP-ATP III and IDF criteria in patients on hemodialysis. **J Bras Nefrol**, v. 37, n. 1, p. 72-78, 2015.

KUDIELKA, B. M. et al. Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. **Biol Psychol**, v. 74, n. 1, p. 92-103, 2007.

KUDIELKA, B. M. et al. Salivary cortisol in ambulatory assessment--some dos, some don'ts, and some open questions. **Psychosom Med**, v. 74, n. 4, p. 418-31, 2012.

KUDIELKA, B. M.; HELLHAMMER, D. H.; WUST, S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. 2-18, 2009.

KUDIELKA, B. M.; KIRSCHBAUM, C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 1, p. 35-47, 2003.

_____. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. **Biol Psychol**, v. 69, n. 1, p. 113-32, 2005.

KUMARI, M. et al. Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 12, p. 4801-9, 2009.

KUNZ-EBRECHT, S. R. et al. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 4, p. 516-28, 2004.

KUSCHNIR, M. C. et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. **Rev Saude Publica**, v. 50 n. Suppl 1, 2016.

LA, S. A. et al. Low Magnesium Levels in Adults with Metabolic Syndrome: a Meta-Analysis. **Biol Trace Elem Res**, 2015.

LAC, G.; CHAMOUX, A. Elevated salivary cortisol levels as a result of sleep deprivation in a shift worker. **Occup Med (Lond)**, v. 53, n. 2, p. 143-145, 2003.

LAMMERS-VAN DER HOLST, H. M.; KERKHOF, G. A. Individual differences in the cortisol-awakening response during the first two years of shift work: A longitudinal study in novice police officers. **Chronobiol Int**, v. 32, n. 8, p. 1162-7, 2015.

LAVOIE, J. A.; DOUGLAS, K. The Perceived Stress Scale: Evaluating Configural, Metric and Scalar Invariance across Mental Health Status and Gender. **J Psychopathol Behav Assess**, v. 34, n. 1, p. 48-57, 2012.

LAZARUS, R. S. Coping theory and research: past, present, and future. **Psychosom Med**, v. 55, n. 3, p. 234-47, 1993.

LEE, E. H. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. **Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)**, v. 6, n. 4, p. 121-7, 2012.

LEE, S.; MCCANN, D.; MESSENGER, J. C. **Working time around the world: trends in working hours, laws and policies in a global comparative perspective**. Geneva: International Labour Organization, 2007. Disponível em: <http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@dgreports/@dcomm/@publ/documents/publication/wcms_104895.pdf>. Acesso em: 03 Aug 2014.

LEITÃO, M. P. C.; MARTINS, I. S. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de unidades básicas de saúde em São Paulo - SP. **Rev Assoc Med Bras**, v. 58, n. 1, p. 60-69, 2012.

LEITE, M. L. et al. Features of metabolic syndrome in non-diabetic Italians and Brazilians: a discriminant analysis. **Int J Clin Pract**, v. 61, n. 1, p. 32-8, 2007.

LESAGE, F. X.; BERJOT, S.; DESCHAMPS, F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. **Int J Occup Med Environ Health**, v. 25, n. 2, p. 178-84, 2012.

LESSMANN, J. C.; SILVA, D. V.; NASSAR, S. M. Estresse em mulheres com Diabetes mellitus tipo 2. **Rev Bras Enferm**, v. 64, n. 3, p. 451-456, 2011.

LEUNG, D. Y.; LAM, T. H.; CHAN, S. S. Three versions of Perceived Stress Scale: validation in a sample of Chinese cardiac patients who smoke. **BMC Public Health**, v. 10, p. 513, 2010.

- LEVINE, A. et al. Measuring cortisol in human psychobiological studies. **Physiol Behav**, v. 90, n. 1, p. 43-53, 2007.
- LI, C. Y.; SUNG, F. C. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. **Occup Med (Lond)**, v. 49, n. 4, p. 225-9, 1999.
- LI, W. J. et al. Cardiovascular risk and prevalence of metabolic syndrome by differing criteria. **Chin Med J (Engl)**, v. 121, n. 16, p. 1532-6, 2008.
- LI, W. et al. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. **Cerebrovasc Dis**, v. 25, n. 6, p. 539-47, 2008.
- LI, X. et al. U-shaped relationships between sleep duration and metabolic syndrome and metabolic syndrome components in males: a prospective cohort study. **Sleep Med**, v. 16, n. 8, p. 949-54, 2015.
- LI, Z. Y.; XU, G. B.; XIA, T. A. Prevalence rate of metabolic syndrome and dyslipidemia in a large professional population in Beijing. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 188-92, 2006.
- LIM, S. W. et al. Early menarche is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women. **Eur J Pediatr**, 2015.
- LILOUDAKI, E. et al. Prevalence of metabolic syndrome according to different definitions in a hypertensive population. **Angiology**, v. 63, n. 1, p. 39-47, 2012.
- LIPP, M.E.N. **Inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2000.
- LOHSOONTHORN, V.; LERTMAHARIT, S.; WILLIAMS, M. A. Prevalence of metabolic syndrome among professional and office workers in Bangkok, Thailand. **J Med Assoc Thai**, v. 90, n. 9, p. 1908-15, 2007.
- LUDWIG, M. W. B. et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arq Bras Psicol**, v. 64, n. 1, p. 31-46, 2012.
- LUFT, C. D. et al. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. **Rev Saude Publica**, v. 41, n. 4, p. 606-15, 2007.
- MABRY, R. M. et al. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. **Diabet Med**, v. 27, n. 5, p. 593-7, 2010.
- MACHADO, W. L. et al. Dimensionalidade da escala de estresse percebido (Perceived Stress Scale, PSS-10) em uma amostra de professores. **Psicol Reflex Crit**, v. 27, n. 1, p. 38-43, 2014.
- MAGGIO, M. et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. **J Am Geriatr Soc**, v. 54, n. 12, p. 1832-8, 2006.
- MAGGIO, M. et al. Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI study. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 1, p. E353-8, 2007.

MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2477-83, 2010.

MARQUEZ-SANDOVAL, F. et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. **Public Health Nutr**, v. 14, n. 10, p. 1702-13, 2011.

MARQUEZINE, G. F. et al. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. **Int J Cardiol**, v. 129, n. 2, p. 259-65, 2008.

MARTINEZ, M. A. et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Rlesgo Cardiovascular) Study. **Metabolism**, v. 57, n. 9, p. 1232-40, 2008.

MARTINI, F. A.; BORGES, M. B.; GUEDES, D. P. Hábito alimentar e síndrome metabólica em uma amostra de adultos brasileiros. **Arch Latinoam Nutr**, v. 64, n. 3, p. 161-173, 2014.

MARVENTANO, S. et al. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Clin Nutr**, 2016.

MATEI, C. et al. ROManian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome--ROMES. **Hellenic J Cardiol**, v. 49, n. 5, p. 303-9, 2008.

MATOS, AMÉLIO F. GODOY; MOREIRA, RODRIGO O.; GUEDES, ERIKA P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, p. 410-420, 2003.

MATSUURA, H. et al. Relationship between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome among Japanese civil servants. **J Epidemiol**, v. 22, n. 2, p. 160-6, 2012.

MCMMASTER, A. et al. Ultradian cortisol pulsatility encodes a distinct, biologically important signal. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e15766, 2011.

MENDES, K. G. et al. Menopausal status and metabolic syndrome in women in climacteric period treated at a clinic in Southern Brazil. **Open J Endocr Metab Dis**, v. 3, n. 1, p. 31-41, 2013.

MENDES, K. G. et al. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. **Cad Saúde Pública**, v. 28, n. 8, p. 1423-1437, 2012.

MERKUS, S. L. et al. The association between shift work and sick leave: a systematic review. **Occup Environ Med**, v. 69, n. 10, p. 701-12, 2012.

MESAS, A. E. et al. Sleep quality and the metabolic syndrome: the role of sleep duration and lifestyle. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 30, n. 3, p. 222-31, 2014.

MISRA, A.; WASIR, J. S.; VIKRAM, N. K. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. **Nutrition**, v. 21, n. 9, p. 969-76, 2005.

MITCHELL, A. M.; CRANE, P. A.; KIM, Y. Perceived stress in survivors of suicide: psychometric properties of the Perceived Stress Scale. **Res Nurs Health**, v. 31, n. 6, p. 576-85, 2008.

MIYAKI, K. et al. Two new criteria of the metabolic syndrome: prevalence and the association with brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese male workers. **J Occup Health**, v. 48, n. 2, p. 134-40, 2006.

MONROE, S. M. Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 4, p. 33-52, 2008.

MORA GARCIA, G. et al. Concordancia entre cinco definiciones de síndrome metabólico. Cartagena, Colombia. **Rev Esp Salud Pública**, v. 86, n. 3, p. 301-11, 2012.

MORAES, A. C. F. et al. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. **Cad Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1195-1202, 2009.

MORALES, D. D. et al. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. **Diab Vasc Dis Res**, v. 5, n. 1, p. 36-43, 2008.

MOREIRA, D. P.; FUREGATO, A. R. F. Estresse e depressão entre alunos do último período de dois cursos de enfermagem. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 21, n. Esp, p. 155-162, 2013.

MORENO, C. R. C.; FISCHER, F. M.; ROTENBERG, L. Workers' health in society 24 hours. **Sao Paulo Perspec**, v. 17, n. 1, p. 34-46, 2003.

MORENO, E.; MARTINO, M. M. F.; COSTA, R. F. Prevalência de síndrome metabólica em metalúrgicos de diferentes turnos de trabalho. **Acta Paul Enferm**, v. 28, n. 4, p. 388-394, 2015.

MOTTILLO, S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 14, p. 1113-32, 2010.

MOUSAVI, E. et al. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 7, n. 6, p. 519-24, 2009.

MYONG, J. P. et al. Disparities of metabolic syndrome prevalence by age, gender and occupation among Korean adult workers. **Ind Health**, v. 50, n. 2, p. 115-22, 2012.

NAGMA, S. et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 3, p. QC01-3, 2015.

NAKAZONE, M. A. et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, n. 5, p. 407-413, 2007.

NARAIN, A.; KWOK, C. S.; MAMAS, M. A. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Int J Clin Pract**, 2017.

NASCIMENTO-JUNIOR, J. R. A.; CAPELARI, J. B.; VIEIRA, L. F. Impacto da prática de atividade física no estresse percebido e na satisfação de vida de idosos. **Rev Educ Fis UEM**, v. 23, n. 4, p. 647-654, 2012.

NATTI, J. et al. Night work and mortality: prospective study among Finnish employees over the time span 1984 to 2008. **Chronobiol Int**, v. 29, n. 5, p. 601-9, 2012.

NG, S. M. Validation of the 10-item Chinese perceived stress scale in elderly service workers: one-factor versus two-factor structure. **BMC Psychol**, v. 1, n. 1, p. 9, 2013.

NIELSEN, M. G. et al. The construct validity of the Perceived Stress Scale. **J Psychosom Res**, v. 84, p. 22-30, 2016.

NIU, S. F. et al. The effect of shift rotation on employee cortisol profile, sleep quality, fatigue, and attention level: a systematic review. **J Nurs Res**, v. 19, n. 1, p. 68-81, 2011.

NOBILI, V. et al. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. **Pediatr Endocrinol Rev**, v. 6, n. 2, p. 241-7, 2008.

OBERLINNER, C. et al. Metabolic syndrome in a large chemical company: prevalence in a screened worksite sample. **Acta Diabetol**, v. 45, n. 1, p. 31-5, 2008.

OHAYON, M. M.; SMOLENSKY, M. H.; ROTH, T. Consequences of shiftworking on sleep duration, sleepiness, and sleep attacks. **Chronobiol Int**, v. 27, n. 3, p. 575-89, 2010.

OLADEJO, A. O. Overview of the metabolic syndrome; an emerging pandemic of public health significance. **Ann Ib Postgrad Med**, v. 9, n. 2, p. 78-82, 2011.

OLIVEIRA, ERNESTO P. DE; SOUZA, MIRABEAU LEVI A. DE; LIMA, MARIA DAS DORES A. DE. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 3, p. 456-465, 2006.

ORTEGA-MONTIEL, J. et al. Self-perceived stress is associated with adiposity and atherosclerosis. The GEA Study. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 780, 2015.

ÖRÜCÜ, M.Ç.; DEMİR, A. Psychometric evaluation of perceived stress scale for Turkish university students. **Stress Health**, v. 25, n. 1, p. 103-109, 2009.

PADIERNA-LUNA, J. L.; OCHOA-ROSAS, F. S.; JARAMILLO-VILLALOBOS, B. [Prevalence of metabolic syndrome in health employees]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 45, n. 6, p. 593-9, 2007.

PAREDES, S.; RIBEIRO, L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? **Rev Assoc Med Bras**, v. 60, n. 1, p. 84-92, 2014.

PARIS, J. J. et al. Sex differences in salivary cortisol in response to acute stressors among healthy participants, in recreational or pathological gamblers, and in those with posttraumatic stress disorder. **Horm Behav**, v. 57, n. 1, p. 35-45, 2010.

PARK, S. B. et al. Association of cortisol and the metabolic syndrome in Korean men and women. **J Korean Med Sci**, v. 26, n. 7, p. 914-8, 2011.

PARK, S. J. et al. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and metabolic syndrome: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 96, n. 3, p. 400-6, 2012.

PASQUALI, R. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1083, p. 111-28, 2006.

PATI, A. K.; CHANDRAWANSHI, A.; REINBERG, A. Shift work: consequences and management. **Curr Sci**, v. 81, n. 1, p. 32-52, 2001.

PAULA, H. A. A. et al. Comparação de diferentes critérios de definição para diagnóstico de síndrome metabólica em idosas. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 3, p. 346-353, 2010.

PBERT, L.; DOERFLER, L.; DECOSIMO, D. An evaluation of the perceived stress scale in two clinical populations. **J Psychopathol Behav Assess**, v. 14, n. 4, p. 363-375, 1992.

PEARCE, N. Classification of epidemiological study designs. **Int J Epidemiol**, v. 41, n. 2, p. 393-7, 2012.

PEARCE, N.; CHECKOWAY, H.; KRIEBEL, D. Bias in occupational epidemiology studies. **Occup Environ Med**, v. 64, n. 8, p. 562-8, 2007.

PEREZ, S. M.; GAVIN, J. K.; DIAZ, V. A. Stressors and coping mechanisms associated with perceived stress in Latinos. **Ethn Dis**, v. 25, n. 1, p. 78-82, 2015.

PHILLIPS, A. C. et al. Cortisol, DHEAS, their ratio and the metabolic syndrome: evidence from the Vietnam Experience Study. **Eur J Endocrinol**, v. 162, n. 5, p. 919-23, 2010.

PICON, P. X. et al. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 264-270, 2006.

PIMENTA, A. M. et al. Working hours and incidence of metabolic syndrome and its components in a Mediterranean cohort: the SUN project. **Eur J Public Health**, 2015.

PORTELA, A.; BUGHAY FILHO, A. Nível de estresse de policiais militares: comparativo entre sedentários e praticantes de atividade física. **Lecturas Educación Física y Deportes (Buenos Aires)**, v. 11, n. 106, 2007.

POVEL, C. M. et al. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. **Obes Rev**, v. 12, n. 11, p. 952-67, 2011.

PRASAD, P.; KOCHHAR, A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. **Diabetes Metab Syndr**, 2015.

PRENTICE, P.; VINER, R. M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. **Int J Obes (Lond)**, v. 37, n. 8, p. 1036-43, 2013.

PRESCOTT, E. et al. Social gradient in the metabolic syndrome not explained by psychosocial and behavioural factors: evidence from the Copenhagen City Heart Study. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 3, p. 405-12, 2007.

PRUESSNER, J. C. et al. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 7, p. 916-31, 2003.

PUTTONEN, S.; HARMA, M.; HUBLIN, C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. **Scand J Work Environ Health**, v. 36, n. 2, p. 96-108, 2010.

QADER, S. S. et al. Sociodemographic risk factors of metabolic syndrome in middle-aged women: results from a population-based study of Swedish women, The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. **Climacteric**, v. 11, n. 6, p. 475-82, 2008.

RÄIKKÖNEN, K.; MATTHEWS, K. A.; KULLER, L. H. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? **Metabolism**, v. 51, n. 12, p. 1573-7, 2002.

_____. Depressive symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment Panel III, and International Diabetes Foundation definitions. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 872-7, 2007.

RAJARATNAM, S. M.; ARENDT, J. Health in a 24-h society. **Lancet**, v. 358, n. 9286, p. 999-1005, 2001.

RAMIN, C. et al. Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. **Occup Environ Med**, v. 72, n. 2, p. 100-7, 2015.

RAMIREZ, M. T.; HERNANDEZ, R. L. Factor structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a sample from Mexico. **Span J Psychol**, v. 10, n. 1, p. 199-206, 2007.

RAMLI, A. S. et al. JIS definition identified more Malaysian adults with metabolic syndrome compared to the NCEP-ATP III and IDF criteria. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 760963, 2013.

RAMPHAL, L.; ZHANG, J.; SUZUKI, S. Ethnic disparities in the prevalence of the metabolic syndrome in American adults: data from the Examination of National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. **Proc (Bayl Univ Med Cent)**, v. 27, n. 2, p. 92-5, 2014.

RANJIT, N. et al. Modeling cortisol rhythms in a population-based study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 7, p. 615-24, 2005.

RAZZOUK, L.; MUNTNER, P. Ethnic, gender, and age-related differences in patients with the metabolic syndrome. **Curr Hypertens Rep**, v. 11, n. 2, p. 127-32, 2009.

REAVEN, G. M.; CHEN, Y. D. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. **Diabetes Metab Rev**, v. 4, n. 7, p. 639-52, 1988.

REGITZ-ZAGROSEK, V.; LEHMKUHL, E.; MAHMOODZADEH, S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. **Gend Med**, v. 4 Suppl B, p. S162-77, 2007.

REGITZ-ZAGROSEK, V.; LEHMKUHL, E.; WEICKERT, M. O. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. **Clin Res Cardiol**, v. 95, n. 3, p. 136-47, 2006.

REIS, R. S. Comportamentos de risco à saúde e percepção de estresse em professores universitários das IFES do Sul do Brasil. 134 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção) -- Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil. 2005.

REIS, R. S.; HINO, A. A.; RODRIGUES-AÑEZ, C. R. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. **J Health Psychol**, v. 15, n. 1, p. 107-14, 2010.

REMOR, E. Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). **Span J Psychol**, v. 9, n. 1, p. 86-93, 2006.

RIGO, J. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly community: comparison between three diagnostic methods. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 85-91, 2009.

ROBERTI, J. W.; HARRINGTON, L. N.; STORCH, E. A. Further Psychometric Support for the 10-Item Version of the Perceived Stress Scale. **Journal of College Counseling**, v. 9, n. 2, p. 135-147, 2006.

ROCHA, A. K. S. et al. Prevalência da síndrome metabólica em indígenas com mais de 40 anos no Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Panam Salud Pública**, v. 29, n. 1, p. 41-45, 2011.

ROCHE, D. J. et al. Hormonal contraceptive use diminishes salivary cortisol response to psychosocial stress and naltrexone in healthy women. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 109, p. 84-90, 2013.

RODRIGUES, A. D. et al. Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil. **Climacteric**, v. 16, n. 1, p. 96-103, 2013.

RODRIGUES, L.; KIRKWOOD, B. R. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. **Int J Epidemiol**, v. 19, n. 1, p. 205-13, 1990.

RODRIGUEZ-MONFORTE, M. et al. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Eur J Nutr**, 2016.

ROM, O.; REZNICK, A. Z. The Stress Reaction: A Historical Perspective. **Adv Exp Med Biol**, v. 905, p. 1-4, 2016.

RONDO, P. H. et al. Relationship between nutritional and psychological status of pregnant adolescents and non-adolescents in Brazil. **J Health Popul Nutr**, v. 22, n. 1, p. 34-45, 2004.

ROSENBAUM, P. et al. Analysis of criteria for metabolic syndrome in a population-based study of Japanese-Brazilians. **Diabetes Obes Metab**, v. 7, n. 4, p. 352-9, 2005.

ROSMOND, R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 1, p. 1-10, 2005.

ROSSA, C. E.; CARAMORI, P. R.; MANFROI, W. C. Síndrome metabólica em trabalhadores de um hospital universitário. **Rev Port Cardiol**, v. 31, n. 10, p. 629-36, 2012.

RUSSELL, E. et al. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 5, p. 589-601, 2012.

RYU, H.; CHIN, D. L. Factors associated with Metabolic Syndrome among Korean Office Workers. **Arch Environ Occup Health**, p. 0, 2016.

RYU, J. Y. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome among Korean Workers by Occupational Group: Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010. **Ann Occup Environ Med**, v. 25, n. 1, p. 13, 2013.

SAAD, M. A. N. et al. Prevalência de síndrome metabólica em idosos e concordância entre quatro critérios diagnósticos. **Arq Bras Cardiol**, v. 102, n. 3, p. 263-269, 2014.

SAKSVIK, I. B. et al. Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. **Sleep Med Rev**, v. 15, n. 4, p. 221-35, 2011.

SALAROLI, L. B. et al. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.

SALAROLI, L. B. et al. Prevalence of metabolic syndrome and related factors in bank employees according to different defining criteria, Vitoria/ES, Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 1, p. 69-74, 2013.

SÁNCHEZ-CHAPARRO, M. A. et al. Occupation-related differences in the prevalence of metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 31, n. 9, p. 1884-5, 2008.

SANTOS, A. C.; EBRAHIM, S.; BARROS, H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. **BMC Public Health**, v. 8, p. 62, 2008.

SANTOS, A. T. et al. Queixa subjetiva de comprometimento da memória em idosos saudáveis: influência de sintomas depressivos, percepção de estresse e autoestima. **Rev Esc Enferm**, v. 46, n. Esp, p. 24-29, 2012.

SANTOS, E. B. et al. Estresse percebido nos idosos sobreviventes do AVC após a alta hospitalar para casa. **Rev Esc Enferm USP**, v. 49, n. 5, p. 797-803, 2015.

SANTOS, K. M. et al. Grau de atividade física e síndrome metabólica: um estudo transversal com indígenas Khisêdjê do Parque Indígena do Xingu, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 28, n. 12, p. 2327-2338, 2012.

SARAFIDIS, P. A.; NILSSON, P. M. The metabolic syndrome: a glance at its history. **J Hypertens**, v. 24, n. 4, p. 621-6, 2006.

SARRAFZADEGAN, N. et al. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 409-17, 2016.

SBH et al. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. Supl. 1, p. 3-28, 2005.

SCHLOTZ, W. et al. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. **Psychosom Med**, v. 66, n. 2, p. 207-14, 2004.

SCHMITT, A. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in women aged 35 to 65 years who were enrolled in a family health program in Brazil. **Menopause**, v. 20, n. 4, p. 470-6, 2013.

SCHMITT, B. S. Estresse e estado de humor de técnicos desportivos da cidade de Maringá/PR. 42 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física) -- Curso de Educação Física, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil. 2010.

SCHRAMM, J. M. A. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p. 897-908, 2004.

SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Case-control studies: research in reverse. **Lancet**, v. 359, n. 9304, p. 431-4, 2002.

SCHWARTZ, R. et al. Study Design and Results of a Population-Based Study on Perceived Stress Following Hurricane Sandy. **Disaster Med Public Health Prep**, p. 1-8, 2015.

SEGATO, L. et al. Estresse psicológico de velejadores de alto nível esportivo em competição. **Motri**, v. 6, n. 3, p. 53-62, 2010.

SELYE, H. Stress and the general adaptation syndrome. **Br Med J**, v. 1, n. 4667, p. 1383-92, 1950.

_____. What is stress? **Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 525-30, 1956.

_____. Confusion and controversy in the stress field. **J Human Stress**, v. 1, n. 2, p. 37-44, 1975.

_____. A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 10, n. 2, p. 230-1, 1998.

SHAH, M. et al. Perceived stress, sources and severity of stress among medical undergraduates in a Pakistani medical school. **BMC Med Educ**, v. 10, p. 2, 2010.

SHARIFIAN, A. et al. Shift work as an oxidative stressor. **J Circadian Rhythms**, v. 3, p. 15, 2005.

SHIN, J. Y. et al. Effect of fruits and vegetables on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Food Sci Nutr**, v. 66, n. 4, p. 416-25, 2015.

SHIWAKU, K. et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the modified ATP III definitions for workers in Japan, Korea and Mongolia. **J Occup Health**, v. 47, n. 2, p. 126-35, 2005.

SILVA, A. M. B.; KELLER, B. ; COELHO, R. W. Associação entre pressão arterial e estresse percebido em motoristas de ônibus. **J Health Sci Inst**, v. 31, n. 1, p. 75-8, 2013.

SILVEIRA, V. M.; HORTA, B. L. Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta analysis. **Rev Saude Publica**, v. 42, n. 1, p. 10-18, 2008.

SILVEIRA, V. M. et al. Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary lifestyle and socioeconomic status. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 54, n. 4, p. 390-397, 2010.

SOARES, A. J. A.; ALVES, M. G. P. Cortisol como variável em psicologia da saúde. **Psic., Saúde & Doenças**, v. 7, n. 2, p. 165-177, 2006.

SOARES, E. M. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril**, v. 89, n. 3, p. 649-55, 2008.

SOARES, L. P. et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Brazilian Xavante indigenous population. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, p. 105, 2015.

SOOKOIAN, S. et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. **J Intern Med**, v. 261, n. 3, p. 285-92, 2007.

SOTO GONZALEZ, A. et al. Does the prevalence of the metabolic syndrome improve by applying the International Diabetes Federation criteria? **Public Health Nutr**, v. 10, n. 10A, p. 1173-80, 2007.

STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C. Analysis of cortisol in hair--state of the art and future directions. **Brain Behav Immun**, v. 26, n. 7, p. 1019-29, 2012.

STALDER, T. et al. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n. 6, p. 2573-80, 2013.

STATA. **clogit: Conditional (fixed-effects) logistic regression manual**. Stata: Data Analysis and Statistical Software, 2015. Disponível em: < www.stata.com/manuals13/rclogit.pdf >. Acesso em: 15 Jun 2014.

STRAIF, K. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. **Lancet Oncol**, v. 8, n. 12, p. 1065-6, 2007.

SUN, K.; LIU, J.; NING, G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47791, 2012.

SUN, K. et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. **Clin Nutr**, v. 33, n. 4, p. 596-602, 2014.

SWEIS, B. M. **HPA Axis Diagram. File: HPA Axis Diagram (Brian M Sweis 2012).png**. Wikimedia Commons, 2012. Disponível em: < [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HPA_Axis_Diagram_\(Brian_M_Sweis_2012\).png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HPA_Axis_Diagram_(Brian_M_Sweis_2012).png) >. Acesso em: 20 Jun 2016.

TAJADDINI, M. H. et al. A systematic review on the association of serum selenium and metabolic syndrome. **J Res Med Sci**, v. 20, n. 8, p. 782-9, 2015.

TAKAMI, H. et al. Inverse correlation between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome: baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study in Tokushima, Japan. **J Epidemiol**, v. 23, n. 1, p. 12-20, 2013.

TAN, C. E. et al. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p. 1182-6, 2004.

TAULER, P. et al. Prevalence of premorbid metabolic syndrome in Spanish adult workers using IDF and ATPIII diagnostic criteria: relationship with cardiovascular risk factors. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e89281, 2014.

TAYLOR, J. M. Psychometric analysis of the Ten-Item Perceived Stress Scale. **Psychol Assess**, v. 27, n. 1, p. 90-101, 2015.

THEORELL, TÖRES. Biological stress markers and misconceptions about them. **Stress and Health**, v. 19, n. 2, p. 59-60, 2003.

- THERRIEN, F. et al. Awakening cortisol response in lean, obese, and reduced obese individuals: effect of gender and fat distribution. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n. 2, p. 377-85, 2007.
- TORNHAGE, C. J. Salivary cortisol for assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. **Neuroimmunomodulation**, v. 16, n. 5, p. 284-9, 2009.
- TRIGO, M. et al. Estudo das propriedades psicométricas da Perceived Stress Scale (PSS) na população portuguesa. **Psychologica**, v. 53, n. 1, p. 353-378, 2010.
- TSAI, T. Y.; CHENG, J. F.; LAI, Y. M. Prevalence of metabolic syndrome and related factors in Taiwanese high-tech industry workers. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 9, p. 1531-5, 2011.
- TUCKER, P. et al. Shiftwork and metabolic dysfunction. **Chronobiol Int**, v. 29, n. 5, p. 549-55, 2012.
- TURI, B.C. et al. Low levels of physical activity and metabolic syndrome: cross-sectional study in the Brazilian public health system. **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1043-1050, 2016.
- ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 397-409, 2009.
- VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. et al. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. **Sao Paulo Med J**, v. 125, n. 3, p. 155-162, 2007.
- VIANA, M. S. et al. Nível de atividade física, estresse e saúde em bancários. **Motri**, v. 6, n. 1, p. 19-32, 2010.
- VICTORA, C. G. et al. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. **Int J Epidemiol**, v. 26, n. 1, p. 224-7, 1997.
- VIDIGAL, F. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. **Diabetol Metab Syndr**, v. 7, p. 6, 2015.
- VIEIRA, E. C.; PEIXOTO, M. R. G.; SILVEIRA, E. A. Prevalence and factors associated with Metabolic Syndrome in elderly users of the Unified Health System. **Rev Bras Epidemiol**, v. 17, n. 4, p. 805-817, 2014.
- VIOLANTI, J. M. et al. Atypical work hours and metabolic syndrome among police officers. **Arch Environ Occup Health**, v. 64, n. 3, p. 194-201, 2009.
- VREEBURG, S. A. et al. Associations between sociodemographic, sampling and health factors and various salivary cortisol indicators in a large sample without psychopathology. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1109-20, 2009.
- WALVEKAR, S. S.; AMBEKAR, J. G.; DEVARANAVADAGI, B. B. Study on serum cortisol and perceived stress scale in the police constables. **J Clin Diagn Res**, v. 9, n. 2, p. BC10-4, 2015.
- WANG, F. et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. **Obes Rev**, v. 15, n. 9, p. 709-20, 2014.

WANG, H. et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. **Mol Biol Rep**, v. 39, n. 5, p. 5691-8, 2012.

WANG, M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. **Nutr Metab (Lond)**, v. 2, n. 1, p. 3, 2005.

WANG, X. S. et al. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. **Occup Med (Lond)**, v. 61, n. 2, p. 78-89, 2011.

WANG, X. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Employees in Northeast China. **Chin Med J (Engl)**, v. 128, n. 15, p. 1989-1993, 2015.

WANG, Z. et al. Psychometric properties of the Chinese version of the Perceived Stress Scale in policewomen. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28610, 2011.

WARD, A. M. et al. Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 58, n. 4, p. 500-5, 2003.

WHITE, R. S. et al. Higher Perceived Stress Scale scores are associated with higher pain intensity and pain interference levels in older adults. **J Am Geriatr Soc**, v. 62, n. 12, p. 2350-6, 2014.

WHO. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Geneva: World Health Organization, 1999. Disponível em: < <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040#sthash.qqQx1hus.dpuf> >. Acesso em: 07 Mar 2015.

WITTCOPP, C.; CONROY, R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Pediatr Rev**, v. 37, n. 5, p. 193-202, 2016.

WOLFRAM, M.; BELLINGRATH, S.; KUDIELKA, B. M. The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 6, p. 905-12, 2011.

WONGPAKARAN, N.; WONGPAKARAN, T. The Thai version of the PSS-10: An Investigation of its psychometric properties. **Biopsychosoc Med**, v. 4, p. 6, 2010.

WU, J. et al. Parity and Risk of Metabolic Syndrome Among Chinese Women. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 24, n. 7, p. 602-7, 2015.

WU, S. H.; LIU, Z.; HO, S. C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Eur J Epidemiol**, v. 25, n. 6, p. 375-84, 2010.

WU, S. M.; AMTMANN, D. Psychometric evaluation of the Perceived Stress Scale in multiple sclerosis. **ISRN Rehabilitation**, v. 2013, p. 1-9, 2013.

XI, B. et al. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med Rev**, v. 18, n. 4, p. 293-7, 2014.

XIAO, X. et al. Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 59, n. 9, p. 1282-6, 2010.

YAMADA, T. et al. J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis. **Sci Rep**, v. 6, p. 38075, 2016.

YANG, A. M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese nickel-exposed workers. **Biomed Environ Sci**, v. 27, n. 6, p. 475-7, 2014.

YOO, H. L.; EISENMANN, J. C.; FRANKE, W. D. Independent and combined influence of physical activity and perceived stress on the metabolic syndrome in male law enforcement officers. **J Occup Environ Med**, v. 51, n. 1, p. 46-53, 2009.

ZHOU, J. M. et al. Association of the ADIPOQ Rs2241766 and Rs266729 Polymorphisms with Metabolic Syndrome in the Chinese Population: A Meta-analysis. **Biomed Environ Sci**, v. 29, n. 7, p. 505-15, 2016.

APÊNDICES

Study Protocol

Version 1 | 14.07.2016

Cortisol and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis

(Cortisol levels and metabolic syndrome in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies)

Protocol prepared according to PRISMA-P 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols)^{1,2}

Systematic review registration: This protocol will be registered in the PROSPERO database (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews)^{3,4}

The final text of this systematic review will follow the MOOSE Guidelines for reporting Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies in Epidemiology,⁵ and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁶

Resume

Background

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a combination of different metabolic factors that contributes to cardiovascular events and with a higher risk of all-cause mortality. Alterations in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis lead to increased secretion of stress-related glucocorticoid hormones such as cortisol, which may be involved in the pathogenesis of MetS. Evidence regarding the effect of cortisol levels on MetS remains inconclusive. Thus, this systematic review aims to investigate the relationship between cortisol levels and the MetS. Understanding this relationship is important given the potential effect of the MetS and its associated health complications in population.

Method

This systematic review will include observational studies (cohort, case-control and cross-sectional studies) that examined the association between cortisol levels and MetS in adults. Searches will be conducted in PubMed/MEDLINE, Embase and PsycINFO. The reference lists of eligible articles will be searched for additional studies. Data tables will be generated to descriptively summarize the included studies and results. Quality of individual studies will be assessed using the Newcastle-Ottawa criteria for nonrandomized studies. The PRISMA guidelines for systematic reviews and Cochrane manual will be followed. All screening, quality assessment, and data abstraction will be done independently by two reviewers. The meta-analysis will be conduct if there are sufficient homogeneous studies in terms of design and comparator.

Discussion

This systematic review will provide knowledge on the existing evidence for cortisol levels and its association with MetS in adults. This study will be of value to those involved in the development and implementation of new interventions to manage MetS. The systematic review will be reported according to the Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies in Epidemiology.

Keywords

Cortisol; Metabolic syndrome; Observational studies; Systematic review; Meta-analysis; Protocol

Table of Contents

Administrative Information	140
1.Authors	140
1.1. Affiliations and contact of protocol authors.....	140
1.2. Contributions to the protocol.....	141
2.Amendments.....	141
3.Support	141
3.1. Funding sources.....	141
3.2. Role of funding body.....	141
Introduction.....	142
4.Rationale	142
5.Objectives.....	143
Methods.....	144
6.Eligibility criteria	144
7.Information sources	144
8.Search strategy.....	145
9.Study records.....	145
9.1. Data management.....	145
9.2. Selection process	146
9.3. Data collection process	147
10.Outcomes and prioritization	148
11.Risk for bias - quality assessment	148
12.Data synthesis and analysis.....	149
13.Meta-biases	149
14.Confidence in cumulative evidence.....	149
References	151
Appendix I - PRISMA flow diagram	154
Appendix II - Data items.....	155
Appendix III - Study quality	156

Administrative Information

1. AUTHORS

1.1. AFFILIATIONS AND CONTACT OF PROTOCOL AUTHORS

Anderson da Silva Garcez [ASG], Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: adsgarcez@gmail.com

Heloísa Marquardt Leite [HML], Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: heloo_m@hotmail.com

Elisabete Weiderpass [EW], Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Department of Research, Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Cancer Research, Oslo; Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Tromsø, Norway; The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Genetic Epidemiology Group, Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland. Postal address: Box 281 SE-171 77, Stockholm, Sweden. Phone: +47-91-300623. Email: elisabete.weiderpass@ki.se

Raquel Canuto [RC], Department of Nutrition, Federal University of Rio Grande do Sul State (UFRGS). St. Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-003. Phone: +55-51-33085941. E-mail: raquelcanuto@gmail.com

Vera Maria Vieira Paniz [VMP], Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: vpvieira@terra.com.br

Maria Teresa Anselmo Olinto [MTO] (corresponding author), Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department of Nutrition, Federal University of Health Science of Porto Alegre (UFCSPA). Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: mtolinto@gmail.com

1.2. CONTRIBUTIONS TO THE PROTOCOL

ASG is the guarantor of the protocol and systematic review.

ASG, EW, RC and MTO drafted and reviewed the protocol.

ASG and HML contributed to the development of the search strategies, selection criteria, selection procedure, quality assessment, data extraction, data synthesis and analysis.

RC provided expertise on systematic review and statistical analysis.

All authors provided feedback and approved the final protocol.

2. AMENDMENTS

In the event of protocol amendments, the date of each amendment will be accompanied by a description of the change and the rationale.

3. SUPPORT

3.1. FUNDING SOURCES

Project funding:

This project not received financial support.

Personal funding:

MTO was supported by the National Council of Technological and Scientific Development – CNPq (Brazilian Government) through research productivity fellowship under grant agreement number 307257/2013-4.

ASG was supported by the National Council of Technological and Scientific Development – CNPq (Brazilian Government) through sandwich doctorate fellowship at the Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden under grant number 207314/2015-2.

3.2. ROLE OF FUNDING BODY

The funding agencies had no role in any aspect of this project, such the review's protocol study, data collection and analysis plan, decision to publish or publication of the results.

Introduction

4. RATIONALE

Metabolic syndrome (MetS) is a clinical condition characterized by a combination of different metabolic factors, including hyperglycemia, hypertension, reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), elevated triglycerides, and abdominal obesity.⁷ A Joint Interim Statement compiled by different organizations defined MetS as the concomitant presence of three of these five factors.⁷ The prevalence of MetS is increasing continuously worldwide,^{8, 9} and data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2012 reported nearly 35% of all adults and 50% of those aged 60 years or older were estimated to have the MetS among US population.¹⁰ In addition, the MetS contributes to cardiovascular events and with a higher risk of all-cause mortality.¹¹⁻¹³

The underlying causes of MetS are uncertain. However, there is evidence that psychological factors, such as stress, have been implicated as modifiable etiologic factors affecting MetS.¹⁴ Alterations in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis lead to increased secretion of stress-related glucocorticoid hormones such as cortisol, which may be involved in the pathogenesis of MetS.¹⁵⁻¹⁷ Additionally, cortisol level is frequently used as a biological marker of stress.^{18, 19}

Some attempts to explore the relationship of cortisol levels and MetS were identified in the scientific literature. A clinical review published in 2009 emphasized this relationship as a hypothesis,¹⁶ and a literature review published in 2013 showed a lack of consistency in relationships between cortisol and metabolic parameters.²⁰ However, these studies do not perform a systematic review and they do not consider the MetS as a dichotomous outcome, i.e., they present results separated by the different metabolic factors that comprise the MetS. Therefore, there is no systematic review or meta-analysis up to now with the purpose of estimating a summarized dose-response relationship between cortisol level and MetS.

The pathogenesis of MetS is complex and multifactorial. In addition, the scientific literature regarding the effect of cortisol levels on MetS remains inconclusive. Thus, to clarify the evidence about the relationship between cortisol levels and the MetS, a systematic review and meta-analysis including the most recent studies as well as appropriate statistical analysis is necessary.

5. OBJECTIVES

The aim of this study is to systematically summarize the scientific literature about the relationship between cortisol level and metabolic syndrome in human beings.

The specific questions of this study are the following:

- What is the effect of cortisol level on the risk of metabolic syndrome development in human population?
- Is there a dose-response relationship between cortisol level and metabolic syndrome?
- Does the effect of cortisol level on metabolic syndrome risk differ by:
 - Study type
 - Period (year of the study)
 - Age of the population/sample
 - Gender
 - Ethnicity
 - Participants/sample characteristics (general population or specifically population – Ex.: workers, shift-workers, etc.)
 - MetS diagnosis criteria
 - Types of cortisol measures (Ex.: saliva, plasma, hair, etc.)
 - Adjustment for potential confounding factors (Ex.: sleep characteristics)
 - Study quality

Methods

6. ELIGIBILITY CRITERIA

We will include all articles that fulfil the following inclusion criteria:

Study designs:

- Prospective and retrospective cohort studies
- Case-control studies / nested case-control studies
- *Cross-sectional studies*

Participants:

- General human population or healthy humans
- Specific human population (e.g. workers and sick people)
- Adults (aged ≥ 18 years at study)

Outcomes / Endpoints:

- Metabolic syndrome determined according to an established criteria definition

Exposures / Comparators:

- Cortisol level: all measures of cortisol will be included, e.g. saliva, serum, urine and hair. Comparison: mean or between more than 2 categories, e.g. low level vs. high level

Timing (length of follow-up):

- There will be no restrictions based on the length of follow-up of outcomes

Format:

- There will be no restrictions for the year of publication
- We will only include original articles (no letters, editorials, commentaries, etc.)
- Only studies that fully report the results on the above mentioned criteria
- Only articles from peer-reviewed journals
- We will only include published articles (no unpublished work or conference abstracts)
- Only articles written in English, Spanish or Portuguese

7. INFORMATION SOURCES

The following electronic databases will be used:

- PubMed (National Library of Medicine Database, including Medline, from 1946 onwards, selective journals date back to 1809)
- Embase (Elsevier Database, from 1947 onwards, selective journals date back to 1902)
- PsycINFO (American Psychological Association Database, from 1806 onwards)

To ensure literature saturation, we will scan the reference lists of relevant original articles identified through the search. Furthermore, ISI Web of Knowledge will be used to check citations of identified relevant articles. These additional checks for literature saturation will be performed after the selection process.

8. SEARCH STRATEGY

The search strategy was developed by ASG, RC, EW, and MTO with the assistance of a specialist subject librarian. The controlled vocabulary search terms for PubMed (MeSH - Medical Subject Headings - terms) and Embase (Emtree terms) as well as the synonyms (entry terms) were consulted to provide an appropriated search strategy. The search will be performed by ASG. No study design, date or language limits will be imposed on the search.

The following search strategy will be performed in the above mentioned electronic databases, including appropriate terms relative to metabolic syndrome and cortisol:

1. "Metabolic Syndrome X" [MeSH/Emtree]
2. "Metabolic Syndrome X" [All Fields]
3. "Syndrome X" [All Fields]
4. "Insulin Resistance Syndrome" [All Fields]
5. "Metabolic Syndrome" [All Fields]
6. MetS [All Fields]
7. *OR/1-6*
8. Hydrocortisone [MeSH/Emtree]
9. Hydrocortisone [All Fields]
10. Cortisol [All Fields]
11. *OR/8-10*
12. *7 AND 11*

9. STUDY RECORDS

9.1. DATA MANAGEMENT

Data management will be performed with EndNote X7 software (Thomson Reuters, Philadelphia, USA). The above described searches will be performed separately for each database and the results aggregated into one EndNote bibliography file. The duplicates will be dropped automatically using the internal function of EndNote. PDFs of the articles will be imported automatically with the internal EndNote operation whenever possible. Study

selection process and data collection process will be performed using EndNote and Microsoft Word 2016, respectively (see description below).

9.2. SELECTION PROCESS

After having saved all the references in EndNote, they will be screened for inclusion or exclusion in two steps as described below. Both selection steps will be performed independently by two reviewers (ASG and HML). Inter-rater agreement will be calculated for each of the two selection steps. After each step, discrepancies will be checked. The discrepancies will be discussed among the two reviewers to find a consensus. If no consensus can be reached, a third reviewer (MTO) will make a final decision. Neither of the reviewers will be blinded to the journal titles, study authors or institutions.

The references will be excluded if one of the following reasons (hierarchical) is true:

- a. outcome/endpoint is not metabolic syndrome
- b. comparator is not cortisol levels
- c. not a cohort study, case-control, or cross-sectional study (observational studies)
- d. not in human beings
- e. age of study population <18 years
- f. not an original article
- g. insufficiently reported results
- h. not a peer-reviewed article
- i. duplicate study
- j. not write in English, Spanish or Portuguese

Selection Step 1: Screening of titles and abstracts

In a first step, the reviewers will read through the titles and abstracts to determine the eligibility of the reference. If the abstract of a reference is not available or does not include enough information to decide on inclusion or exclusion, the reference will be kept and to decide on its eligibility in the selection step 2. The two reviewers report their decisions on the eligibility of each reference in two separate Word table files. The Word table includes a column with the complete list of the titles retrieved from the initial search, a column recording whether or not the title will be included or excluded, and a column recording the reason if excluded (category a.-j. from above).

Selection Step 2: Screening of full texts

In a second step, the full texts of the potentially eligible articles will be retrieved. Each full text will then be read and evaluated for eligibility by the same two reviewers. The Word

table will be expanded by adding two columns for the selection step 2: one column to report whether or not the article will be included or excluded and a second column to report the reasons for excluding a study in the second step (same categories as above). We will seek additional information from study authors where necessary to resolve questions about eligibility.

The final selection of studies consented by the two reviewers as being eligible and having adequate data for extraction will be retained and included in the review and meta-analysis.

The current protocol outlines a selection process informed by the guidelines of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²¹ In addition, this protocol will follow and generate the PRISMA flow diagram documenting the flow of information through the different phases of this systematic review process (see Appendix I).⁶

9.3. DATA COLLECTION PROCESS

Once the final list of eligible studies is created, the data will be extracted based on a *data extraction form*. The data extraction form will be designed according to Chapter 7, Section 7.5. (Data collection forms) of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²¹ The aim is to create a form as simple as possible but with all the relevant information. The data abstraction form will be drafted by ASG and HML and approved by MTO. The data extraction form might be adapted at a later stage, based on problems that might come apparent during the work of data extraction.

We will abstract data on demographic information of the study, study methodology, comparators used and results of the study (see Appendix II). Data extraction will be performed independently by two reviewers (ASG and HML). The discrepancies in the extracted data will be discussed among the two reviewers to find a consensus. If no consensus can be reached, a third reviewer (MTO) will make a final decision.

To facilitate the extraction process we will prepare a print version of the data extraction form to be filled in by hand while reading the paper. After the extraction on paper, this information will be entered into the computer using Microsoft Word 2016. First, the important passages to be extracted from the articles will be highlighted. Then, they will be extracted on the paper form and finally entered into the computer.

We will try to contact study authors to resolve any uncertainties or ask for missing information while extracting the data. A maximum of three e-mail attempts will be done to contact first- or last-authors of a study. Nevertheless, some studies might be excluded at the stage of data extraction only, because inclusion criteria are not met any more or there is not enough information reported to be extracted, even after contacting the author.

In case of duplicate or overlapping publications of the same study, data from the publication with more detailed reporting of results will be extracted. In case of inconsistencies across reports on the same study, the more recent report will be considered for data extraction.

10. OUTCOMES AND PRIORIZATION

The primary outcome of the systematic review will be the effect of cortisol level exposure (high vs. low levels and dose-response relationship) on the risk of metabolic syndrome.

11. RISK FOR BIAS - QUALITY ASSESSMENT

Quality of individual studies will be assessed based on the Chapter 8 (Assessing risk of bias in included studies) and Chapter 13, Section 13.5.2.3 (Tools for assessing methodological quality or risk of bias in non-randomized studies) of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²¹

The methodological quality of the included studies will be evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) criteria for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.²² The NOS contains eight items, categorized into three dimensions including selection, comparability, and - depending on the study type - outcome (cohort studies) or exposure (case-control studies). For each item a series of response options is provided. A star system is used to allow a semi-quantitative assessment of study quality, such that the highest quality studies are awarded a maximum of one star for each item with the exception of the item related to comparability that allows the assignment of two stars. The NOS ranges between zero up to nine stars. Separate NOS scales were developed for cohort and case-control studies (see Appendix III). For cross-sectional studies will be used the modified version of NOS as proposed in previous studies.^{23, 24} This version evaluates the quality with a maximum of eight stars reflecting the highest study quality (see Appendix III). Overall, at least six stars (~75%) indicate an adequate methodological quality score.²³

Quality assessment covers selection of the study population, assessment of exposure and outcome, loss to follow-up, adjustment for confounding, reporting, etc. Based on the quality assessment, two final variables will be created to divide studies into a) studies of low vs. high risk of bias, and b) studies with poor vs. proper adjustment for confounding. These variables will be used to stratify the meta-analysis (see Data synthesis and analysis).

Quality assessment will be performed by two reviewers independently (ASG and HML). Disagreement will be resolved first by discussion and then by consulting a third reviewer (MTO) to make a final decision.

12. DATA SYNTHESIS AND ANALYSIS

If studies are sufficiently homogeneous in terms of design and comparator, we will conduct a meta-analysis using a random- or fixed-effects model as appropriate. Summarized effect estimates will be calculated for comparing cortisol levels. Results will be stratified by study type and level of adjustment.

We will perform cumulative meta-analysis from the earliest to the latest study included to estimate how much each additional study has contributed to the overall effect.

If enough studies are identified, we will further stratify our results and test the effect in different subgroups of studies, i.e. gender, ethnicity, risk of bias, studies of different periods of time, etc.

Heterogeneity between studies will be tested with the Q test.²⁵ The I^2 index will be used to quantify the extent of heterogeneity, with I^2 values $>50\%$ and $>75\%$ being indicative of moderate and high heterogeneity, respectively. In case of high heterogeneity, we will try to explain the source of heterogeneity by subgroup/sensitivity analysis. As one approach to further explore heterogeneity, we will examine the influence of individual studies by omitting one study at a time.

All statistical analyses will be conducted using Stata, version 12 software (StataCorp LP, College Station, Texas).

13. META-BIASES

Publication bias will be estimated using the funnel plot and the Egger's and Begger's regression tests.^{26, 27} When Egger's regression tests or funnel plot indicate publication bias, we will use the trim-and-fill method to identify whether funnel plot asymmetry should be corrected.²⁸

14. CONFIDENCE IN CUMULATIVE EVIDENCE

The quality of evidence for the association between cortisol level and metabolic syndrome will be judged using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group methodology.²⁹ The quality will be assessed across the domains of risk of bias, consistency, directness, precision and publication bias. Quality

will be rated as high (further research is very unlikely to change our confidence in our effect estimate), moderate (further research is likely to change our confidence in our effect estimate), low (further research is very likely to change our effect estimate), or very low (our effect estimate is very uncertain).

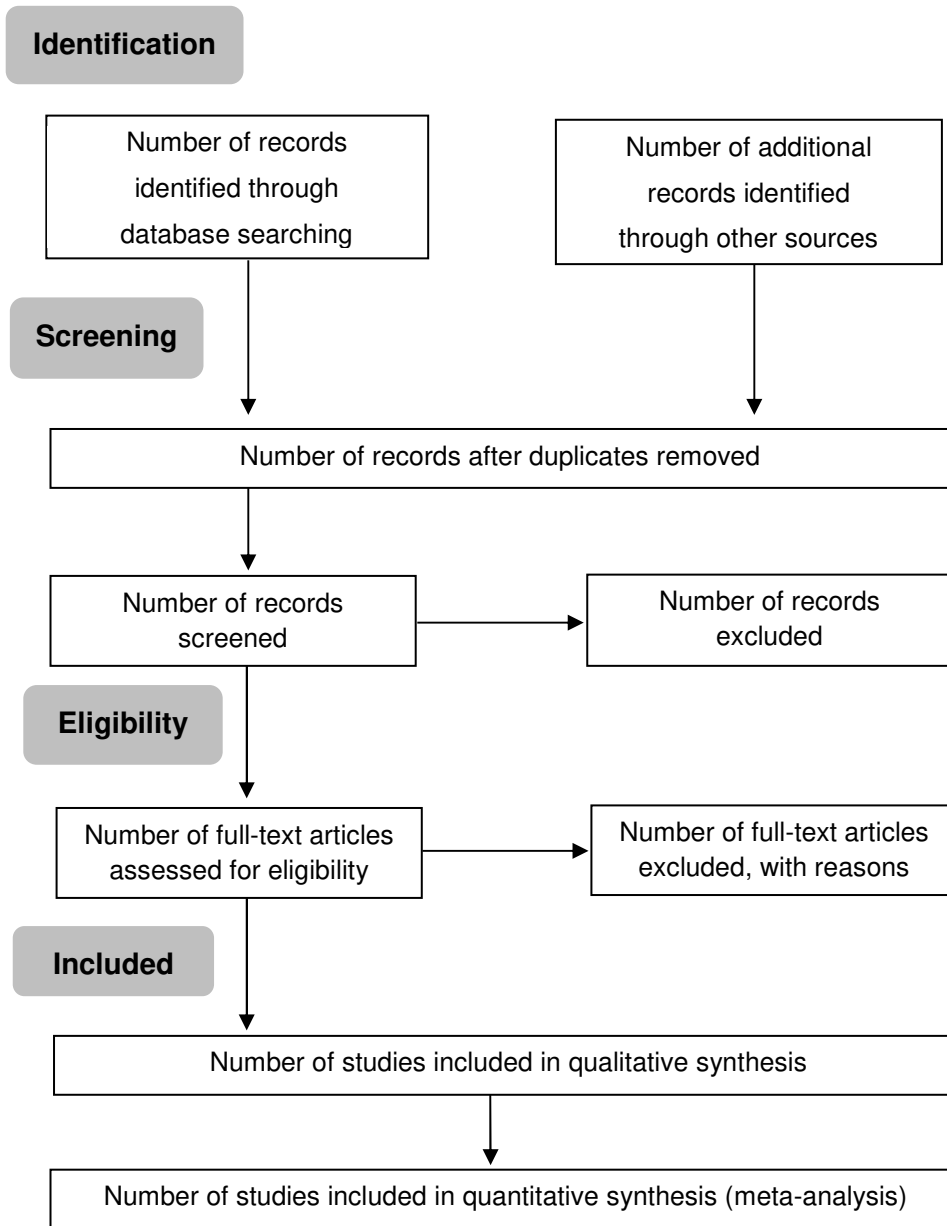
References

1. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4:1.
2. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; 349:g7647.
3. Booth A, Clarke M, Dooley G, Ghersi D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev* 2012; 1:2.
4. Booth A, Clarke M, Ghersi D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. An international registry of systematic-review protocols. *Lancet* 2011; 377:108-9.
5. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283:2008-12.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339:b2535.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
8. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:697-703.
9. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes Care* 2011; 34:216-9.
10. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA* 2015; 313:1973-1974.
11. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:403-14.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-32.

13. Wu SH, Liu Z, Ho SC. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:375-84.
14. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:1-10.
15. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2:3.
16. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2692-701.
17. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:111-28.
18. Hellhammer DH, Wust S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:163-71.
19. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav* 2007; 90:43-53.
20. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21:E105-17.
21. Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. In: Higgins J, Green S, editors. The Cochrane Collaboration 2011.
22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. Available: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 17 Feb 2017.
23. van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, Dhana K, Muka T, Jaspers L, et al. The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Maturitas* 2015; 80:140-7.
24. Nano J, Muka T, Cepeda M, Voortman T, Dhana K, Brahimaj A, et al. Association of circulating total bilirubin with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Diabetes Metab* 2016.
25. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21:1539-58.
26. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629-34.
27. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50:1088-101.

28. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000; 56:455-63.
29. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490.

APPENDIX I - PRISMA FLOW DIAGRAM



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339:b2535.

APPENDIX II - DATA ITEMS

Name	Description	Format
<i>Demographic information</i>		
ID	Unique study identifier (running number)	Number
Title	Title of the article	Text
Study	Name of a study/project underlying the publication	Text
First author	Last name of first author	Text
Year	Year of publication	Number
Country	Country where the study was performed	Categorical
<i>Methodological information</i>		
Study design	Description of study design type (prospective or retrospective cohort, case-control, cross-sectional, not reported)	Categorical
Follow-up time	Duration of data collection	Number (months/years)
Sample size	Total number of individuals investigated	Number
Recruitment	Short description of sampling procedure/selection of subjects	Text
Ethnicity	Ethnicity of the study sample (proportions and numbers of different ethnicities in the study)	Text/Number
Males number	Number on males	Number
Females number	Number of females	Number
Mean age	Mean age at study (age at response to questionnaire/assessments)	Number (years)
Number of cases/controls	Number of individuals with and without metabolic syndrome among the sample	Number
Proportion of cases/controls	Proportion of individuals with and without metabolic syndrome among the sample	Number (%)
Outcome	Description of metabolic syndrome assessment (definitions/criteria of metabolic syndrome used)	Text
Exposure	Description of cortisol assessment and description of the categories of cortisol level analysed	Text
Controlled confounders	Description of potential confounders and effect modifiers (adjusted analysis)	Text
Stratified analysis	Describe the stratification / subgroup analysis performed	Text
Statistical analysis	Short description of statistical analysis performed	Text
<i>Results Information</i>		
Results	Short description of the main study results on the association between cortisol and metabolic syndrome	Text/Number
Comments	Any comments on results	Text

APPENDIX III - STUDY QUALITY**NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES****Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users (eg nurses, volunteers)
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non-exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self-report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars (*) can be given for Comparability

NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE-CONTROL STUDIES

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self-reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self-report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars (*) can be given for Comparability.

**NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
MODIFIED FOR CROSS-SECTIONAL STUDIES**

Selection/Exposure

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users (eg nurses, volunteers)
 - d) no description of the derivation of the cases
- 2) Non-respondents?
 - a) comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory *
 - b) the response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory
 - c) no description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders
- 3) Adequate definition of exposure
 - a) yes, according to a clear and widely used definition *
 - b) yes, from record linkage or based on self-reports
 - c) no description
- 4) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg validated tool or self-reported prospective diary) *
 - b) structured interview *
 - c) written self-report
 - d) no description

Comparability

- 1) Comparability on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) The study used a precise definition of outcome and valid and reliable method (individually for each relevant outcome)
- 2) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report
 - d) no description
- 3) Statistical test
 - a) the statistical test used to analyse the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is present, including confidence intervals and the probability level (p-value) *
 - b) the statistical test is not appropriate, not described or incomplete

Note: A study can be awarded a maximum of one star (*) for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars (*) can be given for Comparability.

ANEXOS

ANEXO A - SALIVETTE®

Salivette® é um dispositivo coletor de saliva, específico para a determinação do nível de cortisol salivar, fabricado e comercializado pela empresa alemã Sarstedt. Este é composto por uma pequena haste de algodão e por um tubo padrão de centrífuga de plástico incolor com tampa azul e com etiqueta de identificação. As figuras abaixo demonstram o formato (Figura 1), a estrutura (Figura 2) e as dimensões (Figura 3) do *Salivette*®, assim como a sequência de procedimentos para a coleta e processamento das amostras (Figura 4). Fonte: < www.sarstedt.com >



Figura 1



Figura 2

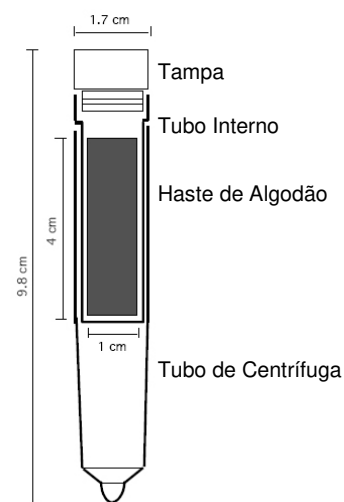


Figura 3

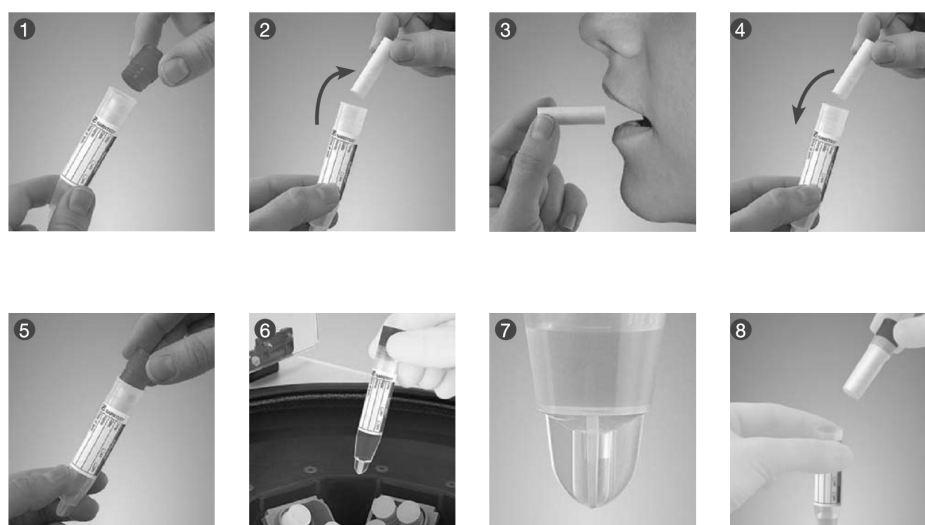


Figura 4

ANEXO B - FORMULÁRIO DE COLETA SALIVAR

(informações contidas no envelope contendo os dois tubos para coleta de saliva)

Nome: _____ (preencha seu nome)

→INSTRUÇÕES GERAIS

Você vai realizar duas coletas de saliva em um **MESMO DIA**: (Anote os horários e turnos em que realizou as coletas)

1ª LOGO APÓS VOCÊ ACORDAR.

Horário: ___ : ___ () manhã ()tarde ()noite

2ª QUANDO VOCÊ VOLTAR DO TRABALHO.

Horário: ___ : ___ () manhã ()tarde ()noite

→INSTRUÇÕES PARA COLETA DA SALIVA:

1. Não consuma nenhum alimento ou bebida 30 minutos antes da coleta
2. Lave a boca com água através de bochechos leves antes da coleta.
3. Remova a tampa superior do tubo.
4. Coloque o algodão presente no interior do tubo embaixo da língua e aguarde por um período de 2 a 3 minutos.
5. Após este período, remova o algodão da boca, e retorne ao tubo fechando com a tampa logo a seguir.
6. Coloque os tubos no envelope, conserve na sua geladeira.

→SE VOCE TEM 40 ANOS OU MAIS, RESPONDA:

Você sentiu calorões antes ou depois das coletas de saliva? ()Não ()Sim

ANEXO C - QUESTIONÁRIO

QUESTIONÁRIO – CASO-CONTROLE																																
Questionário: ___ ___ ___	Código do entrevistador: ___ ___ ___	Nquest ___ ___																														
Nome completo: _____		Codentr ___ ___																														
Endereço: _____		Cidad ___																														
Cidade: _____		Data ___ / ___ / ___																														
Telefone: _____ ou _____		Caco ___																														
Data: ___ / ___ / ___																																
Caco: 012																																
<Vamos conversar um pouco sobre a Sra. >																																
1. Quantos anos completos a Senhora (Sra.) tem? ___ anos		Idade ___																														
2. Como a Sra. considera a sua cor/raça? (LEIA AS OPÇÕES)		Cor ___																														
(0) Branca (2) Negra		Outcor ___																														
(1) Parda (3) Outra. Qual? _____		Serie ___																														
3. Até que série a Sra. estudou? ___ série ___ grau; ___ anos de curso superior		Grau ___																														
		super ___																														
4. Qual o seu estado civil?		Estcivil ___																														
(0) Solteira (2) Separada/divorciada																																
(1) Casada /Em união (3) Viúva																																
5. A Sra. tem filhos menores de 20 anos que moram com a Sra.?		Fil ___																														
(0) Não (1) Sim																																
< Agora vamos conversar sobre sua casa >																																
6. Vou ler uma lista de bens, gostaria que a Sra. respondesse se tem em sua casa e a quantidade. (LER A TABELA)																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bem</th> <th>Possui?</th> <th>Quantos(as)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Televisor a cores</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aparelho de rádio</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Banheiro</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Automóvel (exceto usado no trabalho)</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Empregada mensalista? (ao menos 5 vezes/sem)</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Máquina de lavar</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Videocassete ou/e DVD?</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Geladeira</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Freezer ou duplex</td> <td>(0) Não (1) Sim</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Bem	Possui?	Quantos(as)	Televisor a cores	(0) Não (1) Sim		Aparelho de rádio	(0) Não (1) Sim		Banheiro	(0) Não (1) Sim		Automóvel (exceto usado no trabalho)	(0) Não (1) Sim		Empregada mensalista? (ao menos 5 vezes/sem)	(0) Não (1) Sim		Máquina de lavar	(0) Não (1) Sim		Videocassete ou/e DVD?	(0) Não (1) Sim		Geladeira	(0) Não (1) Sim		Freezer ou duplex	(0) Não (1) Sim			Tel ___
Bem	Possui?	Quantos(as)																														
Televisor a cores	(0) Não (1) Sim																															
Aparelho de rádio	(0) Não (1) Sim																															
Banheiro	(0) Não (1) Sim																															
Automóvel (exceto usado no trabalho)	(0) Não (1) Sim																															
Empregada mensalista? (ao menos 5 vezes/sem)	(0) Não (1) Sim																															
Máquina de lavar	(0) Não (1) Sim																															
Videocassete ou/e DVD?	(0) Não (1) Sim																															
Geladeira	(0) Não (1) Sim																															
Freezer ou duplex	(0) Não (1) Sim																															
		Radio ___																														
		Banh ___																														
		Auto ___																														
		Empreg ___																														
		Maqlav ___																														
		DVD ___																														
		Gelad ___																														
		Freez ___																														
7. Considere o chefe da família a pessoa de maior renda que mora na sua casa. Quem é o chefe da sua família?		Cheff ___																														
(0) Você (1) Marido (2) Mãe (4) Pai (5) Outro		SerieC ___																														
		GrauC ___																														
		SuperC ___																														
8. Até que série estudou o chefe da família? ___ série ___ grau; ___ anos de curso superior																																
<Agora vamos conversar sobre seu trabalho >																																
9. A Sra. continua trabalhando na Seara?		Seara ___																														
(0) Não. Há quanto tempo saiu: ___ anos ___ meses → pule para questão 13		Tems ___																														
(1) Sim																																
10. Há quanto tempo a Sra. trabalha na empresa? ___ anos ___ meses		Temp ___																														
11. Qual o seu horário de trabalho? das ___:___ até às ___:___		TrabE ___:___																														
		TrabS ___:___																														
12. Há quanto tempo a Sra. trabalha no turno atual? ___ anos ___ meses		Tturno ___																														
<Vamos conversar sobre o seu sono >																																
13. Que horas a Sra. costuma ir dormir durante a semana? ___:___		Dorm ___:___																														
E que horas a Sra. costuma acordar? ___:___		Acord ___:___																														

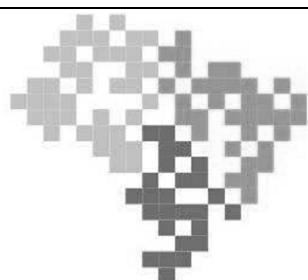
<p>14. A Sra. tem dificuldade de pegar no sono? (0)Não (1)Sim</p> <p>15. A Sra. acorda durante o sono? (0)Não (1)Sim. Quantas vezes por noite? ____</p> <p>16. A Sra. toma algum remédio para dormir? (0)Não (1)Sim. Qual o(s) nome(s) do(s) remédio(s)? _____</p>	<p>Difdorm__</p> <p>Acorsono__ __</p> <p>Remdorm__ Nomer_____</p>
<Agora vamos falar um pouco sobre seus sentimentos e pensamentos>	
<p>17. Nas questões a seguir responda em relação ao último mês? (ENTREGUE O CARTÃO DE RESPOSTAS)</p> <p>a- Com que frequência a Sra. ficou aborrecida com algo que aconteceu inesperadamente? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>b- Com que frequência a Sra. sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>c- Com que frequência a Sra. esteve nervosa ou estressada? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>d- Com que frequência a Sra. esteve confiante em sua capacidade de lidar com os seus problemas pessoais? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>e- Com que frequência a Sra. sentiu que as coisas aconteceram da maneira que a Sra. esperava? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>f- Com que frequência a Sra. sentiu que não conseguiria lidar com todas as coisas que a Sra. tinha para fazer? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>g- Com que frequência a Sra. foi capaz de controlar irritações em sua vida? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>h- Com que frequência a Sra. sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>i- Com que frequência a Sra. esteve braba por coisas que estiveram fora do seu controle? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p> <p>j- Com que frequência a Sra. sentiu que os problemas acumularam tanto que a Sra. não conseguiria resolvê-los? (no último mês)</p> <p>(1)Nunca (2)Raramente (3)Às vezes (4)Frequentemente (5)Sempre</p>	<p>Abore__</p> <p>Incap__</p> <p>Estr__</p> <p>Confia__</p> <p>Espera__</p> <p>Lidar__</p> <p>Irrit__</p> <p>Contr__</p> <p>Brab__</p> <p>Probl__</p>

<Agora vamos conversar sobre seus hábitos de vida >					
<p>18. A Sra. já fumou ou ainda fuma? (0) Nunca fumou (1) Sim, ex-fumante (2) Sim, fumo</p>					Fumo__
<p>19.[MERGE_TRANSVERSAL] A Sra. toma algum tipo de bebida alcoólica? (0) Não → pule para questão 21 (1) Sim</p>					Bebida__
<p>20.[MERGE_TRANSVERSAL] Eu vou lhe dizer o nome de algumas bebidas e gostaria que a Sra. Me dissesse o tipo de bebida, a dose, o número de vezes e a frequência com que costuma beber:</p>					
Tipo de bebida	Sim ou Não	Porção	Número de vezes	Frequência	
Cerveja/ Chopp	(0) Não (1) Sim	___ copo(s) ___ lata(s) ___ garrafa(s)	() 1 vez () 2 vezes () 3 ou mais vezes	() por dia () por semana () por mês () por ano	Cerveja__ Cerpor__ Cervezes__ Cerfre__ Cachaça__ Capor__
Cachaça, Caipira, Grapa	(0) Não (1) Sim	___ copo(s) ___ lata(s) ___ garrafa(s)	() 1 vez () 2 vezes () 3 ou mais vezes	() por dia () por semana () por mês () por ano	Cavezes__ Cafreq__ Vinho__ Vinpor__
Vinho	(0) Não (1) Sim	___ copo(s) ___ lata(s) ___ garrafa(s)	() 1 vez () 2 vezes () 3 ou mais vezes	() por dia () por semana () por mês () por ano	Vinvezes__ Vinfreq__ Outra__
Outra Qual? _____	(0) Não (1) Sim	___ copo(s) ___ lata(s) ___ garrafa(s)	() 1 vez () 2 vezes () 3 ou mais vezes	() por dia () por semana () por mês () por ano	Outpor__ Outvezes__ Outfre__
<p>Agora vamos falar sobre as atividades físicas que a Sra. realizou na vida (desde a adolescência até os dias de hoje)</p>					
<p>VERIFICAR E ANOTAR A IDADE DA ENTREVISTADA: ___ anos</p>					
<p>BLOCO A</p>					
<p>Na sua adolescência (até seus 17 anos de idade), procure pensar como eram os seus hábitos em relação à prática de atividade física e quais as atividades que a Sra. realizava.</p>					
<p>21. Durante a sua adolescência, a Sra. fez alguma atividade física por lazer, recreação ou esporte, como:</p>					
Caminhada	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				CamA__
Corrida	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				CorA__
Bicicleta	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				BicA__
Voleibol	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				VolA__
Basquete	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				BasA__
Handebol	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				HanA__
Futebol	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				FutA__
Natação	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				NatA__
Dança	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				DanA__
Ginástica	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				GinA__
Outra: Qual?	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				OutA__
<p>22. Durante a sua adolescência, a Sra. ia de um lugar para outro, como ir para escola ou para o trabalho, por pelo menos 10 minutos contínuos:</p>					
Caminhando	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				CaminA__
Andando de Bicicleta	(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre				AnBicA__
<p>23. Durante a sua adolescência, a Sra. fazia tarefas domésticas como: cozinhar, lavar louça, lavar roupa, limpar a casa ou cuidar do jardim?</p>					
<p>(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre</p>					TarDoA__
<p>24. Durante a sua adolescência, a Sra. fazia atividades no campo como: plantar, colher, lavar ou tratar animais?</p>					
<p>(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre</p>					AtiCaA__

BLOCO B						
Agora, procure pensar no período dos seus 18 aos 30 anos ou sua idade atual, caso tenha menos que 30.						
25. Durante esse período, a Sra. fez alguma atividade física por lazer, recreação ou esporte como:						
Caminhada	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CamB ___
Corrida	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CorB ___
Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BicB ___
Voleibol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	VolB ___
Basquete	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BasB ___
Handebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	HanB ___
Futebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	FutB ___
Natação	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	NatB ___
Dança	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	DanB ___
Ginástica	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	GinB ___
Outra: Qual?	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	OutB ___
26. Durante esse período, a Sra. ia de um lugar para outro, como por exemplo, ir para escola ou para o trabalho, por pelo menos 10 minutos contínuos:						
Caminhando	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CaminB ___
Andando de Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	AnBicB ___
27. Durante esse período, a Sra. fez tarefas domésticas como: cozinhar, lavar louça, lavar roupa, limpar a casa ou cuidar do jardim?						
(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre						TarDoB ___
28. Durante esse período, a Sra. fez atividades no campo como: plantar, colher, lavrar ou tratar animais? (0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre						AtiCaB ___
BLOCO C						
FAÇA AS PRÓXIMAS PERGUNTAS SOMENTE PARA AS MULHERES COM IDADE A PARTIR DE 31 ANOS						
Procure pensar agora no período dos seus 31 aos 40 anos ou sua idade atual, caso tenha menos de 40.						
29. Durante esse período, a Sra. fez alguma atividade física por lazer, recreação ou esporte como:						
Caminhada	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CamC ___
Corrida	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CorC ___
Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BicC ___
Voleibol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	VolC ___
Basquete	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BasC ___
Handebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	HanC ___
Futebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	FutC ___
Natação	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	NatC ___
Dança	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	DanC ___
Ginástica	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	GinC ___
Outra: Qual?	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	OutC ___
30. Durante esse período, a Sra. ia de um lugar para outro, como por exemplo, ir para escola ou para o trabalho, por pelo menos 10 minutos contínuos:						
Caminhando	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CaminC ___
Andando de Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	AnBicC ___
31. Durante esse período, a Sra. fez tarefas domésticas como: cozinhar, lavar louça, lavar roupa, limpar a casa ou cuidar do jardim?						
(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre						TarDoC ___
32. Durante esse período, a Sra. fez atividades no campo como: plantar, colher, lavrar ou tratar animais? (0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre						AtiCaC ___

BLOCO D						
FAÇA AS PRÓXIMAS PERGUNTAS SOMENTE PARA AS MULHERES COM IDADE A PARTIR DE 41 ANOS						
Procure pensar agora no período dos seus 41 anos até agora						
33. Durante esse período, a Sra. fez alguma atividade física por lazer, recreação ou esporte como:						
Caminhada	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CamD__
Corrida	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CorD__
Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BicD__
Voleibol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	VolD__
Basquete	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	BasD__
Handebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	HanD__
Futebol	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	FutD__
Natação	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	NatD__
Dança	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	DanD__
Ginástica	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	GinD__
Outra: Qual?	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	OutD__
34. Durante esse período, a Sra. ia de um lugar para outro, como por exemplo, ir para escola ou para o trabalho, por pelo menos 10 minutos contínuos:						
Caminhando	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	CaminD__
Andando de Bicicleta	(0) nunca	(1) raramente	(2) às vezes	(3) frequentemente	(4) sempre	AnBicD__
35. Durante esse período, a Sra. fez tarefas domésticas como: cozinhar, lavar louça, lavar roupa, limpar a casa ou cuidar do jardim?						
(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre					TarDoD__	
36. Durante esse período, a Sra. fez atividades no campo como: plantar, colher, lavrar ou tratar animais?						
(0) nunca (1) raramente (2) às vezes (3) frequentemente (4) sempre					AtiCaD__	
37. Qual é o seu peso? ____ kg					Peso_____	
38. Qual é a sua altura? ____ metros					Alt____	

ANEXO D - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA (ABEP)



CRITÉRIO
DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA
BRASIL

ABEP
associação brasileira de empresas de pesquisa

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é de **classes econômicas**.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

Fonte: ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de Classificação Econômica Brasil**. São Paulo: ABEP, 2011. Disponível em: < <http://www.abep.org/criterioBrasil.aspx> >.

ANEXO E - MANUAL DE INSTRUÇÕES



UNISINOS
UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

MANUAL DE INSTRUÇÕES

APRESENTAÇÃO

O manual de instruções serve para esclarecer as dúvidas. **DEVE ESTAR SEMPRE COM VOCÊ.** Erros no preenchimento do questionário poderão indicar que você não consultou o manual. **RELEIA O MANUAL PERIODICAMENTE.** Evite confiar excessivamente na própria memória.

1. LEVE COM VOCÊ SEMPRE

- Manual de instruções;
- Questionários;
- Cartão de respostas;
- Lápis, borracha e apontador;
- Pasta e prancheta;
- Fita métrica.

2. POSTURA DO ENTREVISTADOR

- Procure apresentar-se de uma forma simples, limpa e sem exageros. Não masque chicletes, nem coma ou beba algum alimento durante a entrevista. **Nem pense em fumar quando estiver entrevistando, mesmo que este fume e lhe ofereça.**
- O questionário dirigisse a entrevistada formalmente (Senhora), caso ela seja da sua faixa etária ou julgue adequado, refira-se ao entrevistado como você, mas nunca como tu.

- Durante a entrevista, de vez em quando, faça referência ao nome do entrevistado. É uma forma de ganhar a atenção e manter o interesse do entrevistado.
- Posicione-se de preferência frente a frente com a pessoa entrevistada, evitando que ela procure ler as questões durante a entrevista.
- **“Nunca demonstre censura, aprovação ou surpresa diante das respostas.** Lembre-se que o propósito da entrevista é obter informações e não transmitir ensinamentos ou influenciar conduta nas pessoas. A postura do entrevistador deve ser sempre **neutra** em relação às respostas. Repita que o estudo é absolutamente confidencial, isto é, as informações prestadas pela pessoa não serão reveladas a ninguém. Além disso, as informações serão armazenadas em um banco de dados sem o nome das pessoas. Nesta etapa anota-se o nome para que seja possível um controle do trabalho do campo.

O QUADRO DE CODIFICAÇÃO (QUADRO CINZA A DIREITA DAS QUESTÕES) NÃO DEVE SER PREENCHIDO.

3. INSTRUÇÕES GERAIS PARA O PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO.

- Preencha os questionários sempre a lápis (SEMPRE apontados) e use a borracha para correções.
- A letra e os números devem ser escritos de maneira legível sem deixar margem para dúvidas.
- Anote sempre, qualquer comentário que a pessoa faça que possa repercutir na análise de dados.
- **Nunca** deixe **nenhuma** resposta em branco, a não ser as dos pulos indicados no questionário. Faça um risco diagonal que está sendo pulado e siga em frente.
- Não use abreviações ou siglas, a não ser que tenham sido fornecidas pelo manual.
- Nunca passe para a próxima pergunta se tiver alguma dúvida sobre a questão que acabou de ser respondida. Se necessário, peça para que se repita a resposta. Não registre a resposta se não estiver **absolutamente** seguro de ter entendido o que foi dito pela entrevistada.
- Quando você tiver dúvida sobre a resposta ou a informação parecer pouco confiável, tente esclarecer com o entrevistado (a), e se necessário, anote a resposta por extenso e apresente o problema ao supervisor.

- **Nunca** confie em sua memória, não deixe para registrar nenhuma informação depois da entrevista. Não encerre a entrevista com dúvidas ou espaços ainda por preencher.
- **Use o pé da página e o verso, para escrever tudo o que você acha que seja importante para resolver qualquer dúvida. Na hora de discutir com a pesquisadora estas anotações são muito importantes.**

4. CHAMADAS ESPECIAIS NO QUESTIONÁRIO

- Quando a resposta for “outro”, especificar junto à questão de acordo com a resposta do informante. Deixe a codificação para a supervisão da pesquisa.
- Frases ou palavras escritas em **minúsculo e negrito** indicam títulos, seções, número da avaliação, etc. Não deve ser lido para o entrevistado.
- As frases com o símbolo → seguidas de palavras em **minúsculo e negrito** servem para orientar pulos ao entrevistador, e não devem ser lidas para as pessoas entrevistadas.
- Frases escritas em **quadro cinza** são orientações que devem ser lidas aos entrevistados, pois explicam exatamente a situação a que se refere à pergunta. Por exemplo:

Agora vou lhe mostrar uma figura com 9 diferentes corpos de mulheres, gostaria que você me dissesse:

- Frases escritas dentro de um quadro cinza, com letras minúsculas em negrito, conforme o modelo abaixo, deverão ser lidas por extenso aos entrevistados. Estas frases servem para anunciar mudanças de tema abordado ou procedimentos da entrevista.

< Instruções que devem ser lidas por extenso às pessoas entrevistadas >

- Frases escritas em **MAIÚSCULO E NEGRITO**, são instruções **para você, não devem ser lidas**.
- No corpo do questionário, passe um traço nas questões que, por algum motivo, ficam em branco. Nunca deixe questões em branco. O traço serve para demonstrar que, se você riscou, foi por que realmente tinha certeza de que aquele dado não deveria ter sido preenchido, do contrário, poderá se pensar, que a questão está em branco por esquecimento, por exemplo.
- Quando a pergunta apresenta opções, não leia, a não ser que ao lado da pergunta tenha uma orientação entre parênteses **“(LEIA AS OPÇÕES)”**.

**5. INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DAS QUESTÕES
COMECE LENDO O TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).**

APÓS LER O TERMO PEÇA PARA O ENTREVISTADO ASSINÁ-LO

Dados de identificação:

Número do questionário: não deve ser preenchido. Será preenchido posteriormente pela coordenadora de campo.

Código da entrevistadora: complete com o número que lhe for dado durante o treinamento, este número vai identificar que foi você quem realizou a entrevista. (CÓDIGO ____)

Nome: Anote o nome completo do entrevistado. Deixe claro que este nome é apenas para controle interno da pesquisa, sendo garantida sua confidencialidade.

Endereço: Anotar o endereço completo ex: Rua Rio Branco, Nº 16, Bairro Centro

Telefone para contato: Coloque o número do telefone indicado pelo entrevistado. Se houver, coloque mais de um telefone (casa, celular, trabalho ou parente). Se não houver telefone, pergunte se não tem um telefone para recados, se houver, anote o número e, ao lado: recados.

Data da entrevista: Coloque a data em que a entrevista está sendo realizada, especificando dia/mês/ano. Nos casos de dias e meses com apenas um dígito, colocar um zero na frente.

caco 012: não preencha.

< Vamos conversar um pouco sobre a Sra. >

1. Quantos anos completos a Senhora (Sra.) tem?

Anote em anos completos. Ex: Eu tenho 29 anos e 7 meses. Anotar 29 anos. Eu tenho 29 anos e 3 meses. Anote 29 anos.

2. Como a Sra. considera a sua cor/raça?

Pergunte como o entrevistado considera sua cor e leia as alternativas de resposta: branca, negra, parda, outra. Se a resposta for outro, pergunte qual e anote.

3. Até que série a Sra. estudou?

Anote o número de séries ou anos; o grau (1º e 2º) ou o número de séries do ensino (fundamental, médio). Pergunte se cursa ou cursou ensino superior (faculdade ou curso técnico) e por quantos anos e anote.

4. Qual o seu estado civil?

Leia a pergunta e as opções (Solteira, Separada/divorciada, Casada/Em união, Viúva). Assinale a opção escolhida pela entrevistada.

5. A Sra. tem filhos menores de 20 anos que moram com a Sra.?

Faça a pergunta, e marque sim ou não.

< Agora vamos conversar sobre sua casa >

6. Vou ler uma lista de bens, gostaria que a Sra. respondesse se tem em sua casa e a quantidade.

(LER A TABELA)

Leia as opções dentro do quadro, uma a uma, seguido da pergunta: possui? Se a resposta for sim, pergunte quantos?

OBSERVAÇÕES:

Televisores: Considere apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio: Considere qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro: O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considere todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suíte(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel: Não considere táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica: Considere apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego.

Máquina de Lavar: Considere máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semi-automáticas. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

7. Considere o chefe da família a pessoa de maior renda que mora na sua casa. Quem é o chefe da sua família?

Leia a pergunta. Deixe bem clara a definição de chefe da família. Marque conforme a resposta.

8. Até que série estudou o chefe da família? __ __ série __ grau: __ __ anos de faculdade

Anote o número de séries ou anos; o grau (1º, 2º ou 3º) ou o número de séries do ensino (fundamental, médio ou superior). Pergunte se cursa ou cursou faculdade e por quantos anos também.

< Agora vamos conversar sobre seu Trabalho >

9. A Sra. continua trabalhando na Seara?

Faça a pergunta:

Se a resposta for não, pergunte há quanto tempo saiu, em anos e meses. → **Pule para questão 13**

Se a resposta for sim, assinale e siga.

10. Há quanto tempo a Sra. trabalha na empresa? __ __ anos __ __ meses

Faça pergunta e ajude a responder há quantos anos e meses completos que trabalha na empresa.

11. Qual o seu horário de trabalho: das __ __: __ __ até às __ __: __ __

Faça a pergunta e anote o horário de entrada e saída, desconsidere o horário de intervalo para o almoço.

Se a entrevistada relatar mais de um horário de trabalho, pergunte qual é o mais frequente: Na maioria das vezes, qual é o seu horário de trabalho?

12. Há quanto tempo a Sra. trabalha neste turno? __ __ anos __ __ meses

Faça pergunta e ajude a responder há quantos anos e meses completos que trabalha neste turno.

< Vamos conversar sobre o seu sono >

13. Que horas a Sra. costuma ir dormir durante a semana? __ __: __ __

E que horas a Sra. costuma acordar às __ __: __ __

Primeiro, pergunte que horas a entrevistada costuma dormir, se a entrevistada responder que não tem horário definido. Pergunte qual é o horário habitual.

Depois, pergunte que horas costuma acordar, se a entrevistada responder que não tem horário definido. Pergunte qual é o horário habitual.

14. A Sra. tem dificuldade de pegar no sono?

Faça a pergunta, caso a entrevistada não entenda, reformule, perguntando se a entrevistada tem dificuldade para dormir quando se deita a noite.

15. A Sra. acorda durante o sono?

Faça a pergunta, se responder que sim, pergunte quantas vezes por noite. Se o entrevistado responder que varia, pergunte quantas vezes acorda no dia que mais acorda durante o sono.

16. A Sra. toma algum remédio para dormir?

Faça a pergunta. Caso a resposta seja sim, pergunte qual o nome do remédio, anote.

Caso a pessoa não saiba o nome, peça para ver a caixa do remédio ou receita e anote o nome.

< Agora vamos falar um pouco sobre seus sentimentos e pensamentos >

17. Nas questões a seguir responda em relação ao último mês?

- Leia a chamada.
- ENTREGUE O CARTÃO DE RESPOSTAS a entrevistada
- Ajude a entrevistada a lembrar qual foi o último mês. Por exemplo, se a entrevista for realizada em janeiro as perguntas se referem ao mês de dezembro.
- Leia as questões uma a uma.
- Ao final de cada questão lembre que é referente ao último mês.
- Ao final de todas as opções de resposta contidas no cartão de respostas.

< Agora vamos conversar sobre seus hábitos de vida >

18. A Sra. já fumou ou ainda fuma?

Preencha conforme a resposta do entrevistado.

19. A Sra. toma algum tipo de bebida alcoólica? [MERGE_TRANSVERSAL]

Se a resposta for NÃO, pule esta e a próxima questão e faça um traço na diagonal para saber que você não esqueceu de fazer esta questão.

Se a resposta for SIM, preencha o quadro da próxima questão.

20. Eu vou lhe dizer o nome de algumas bebidas e gostaria que a Sra. me dissesse se costuma beber, qual a frequência e qual a dose: [MERGE_TRANSVERSAL]

Marcar um X no SIM ou NÃO, referente ao tipo de bebida que o entrevistado consumiu no último ano.

Escrever o número de porções consumida no traço em branco (___copo(s) OU ___latas(s) OU ___garrafa(s)).

Anotar o número de vezes conforme a resposta do entrevistado e marcar um X na frequência (por dia OU por semana OU por mês)

< Agora vamos falar sobre as atividades físicas que a Sra. Realizou na vida (desde a adolescência até os dias de hoje) >

- Verifique e anote a idade da entrevistada. Anote a idade em anos completos.

- Entregue a CARTÃO DE RESPOSTAS para a entrevistada.

- Leia a chamada e a questão inicial.

- Após, leia os itens da questão (caminhada, corrida, etc...), um de cada vez, com as opções de respostas e marque a resposta da entrevistada.

- O questionário de atividade física na vida é composto por quatro blocos de perguntas, dividido por faixas etárias (QUESTÕES 21 A 36):

BLOCO A (Período da adolescência) - **Todas as mulheres devem responder.**

BLOCO B (Período dos 18 a 30 anos de idade) - **Todas as mulheres devem responder, inclusive as mulheres com 18 anos.**

BLOCO C (Período dos 31 a 40 anos de idade) – **Somente as mulheres com 31 anos ou mais devem responder este bloco.**

BLOCO D (Período a partir dos 41 anos) - **Todas as mulheres com 41 anos ou mais devem responder.**

- Observe nas chamadas as idades das entrevistadas, caso a entrevistada tenha uma idade inferior ao respectivo período de idade, substitua a idade do período pela idade da entrevistada no dia da entrevista.

Por exemplo, na chamada: Procure pensar no período dos seus 31 e 40 anos de idade, como eram os seus hábitos em relação à prática de atividade física. Caso a entrevistada tenha, por exemplo, 35 anos, substituir o 40 anos por 35 na respectiva chamada no momento da entrevista.

Importante: deixe claro que a resposta refere-se a prática de atividade física realizada em todo período de idade perguntado.

37. Qual é o seu peso? ___ ___ Kg

Pergunte e anote o peso em quilos.

38. Qual é a sua altura? ___ . ___ ___ metros

Pergunte e anote a altura em metros.

COLETA DE SALIVA

Entregue o envelope contendo os 2 tubos para coleta de saliva. A face do envelope contém as instruções da coleta. Leia as instruções com a entrevistada:

Nome: _____ (preencha seu nome)

→INSTRUÇÕES GERAIS

Você vai realizar duas coletas de saliva em um **MESMO DIA**: (Anote os horários e turnos em que realizou as coletas)

1ª **LOGO APÓS VOCÊ ACORDAR.** Horário: ___ : ___

() manhã ()tarde ()noite

2ª **QUANDO VOCÊ VOLTAR DO TRABALHO.** Horário: ___ : ___

() manhã ()tarde ()noite

→INSTRUÇÕES PARA COLETA DA SALIVA:

7. Não consuma nenhum alimento ou bebida 30 minutos antes da coleta
8. Lave a boca com água através de bochechos leves antes da coleta.
9. Remova a tampa superior do tubo.
10. Coloque o algodão presente no interior do tubo embaixo da língua e aguarde por um período de 2 a 3 minutos.
11. Após este período, remova o algodão da boca, e retorne ao tubo fechando com a tampa logo a seguir.
12. Coloque os tubos no envelope, conserve na sua geladeira.

→SE VOCE TEM 40 ANOS OU MAIS, RESPONDA:

Você sentiu calorões antes ou depois das coletas de saliva? () Não () Sim

Orientações:

Esclareça o objetivo da coleta de saliva: A coleta de saliva tem como objetivo medir o cortisol salivar. Este exame serve para estimar o nível de estresse das pessoas.

- É importante que fique bem claro os horários de coletas da saliva: **1ª LOGO APÓS ACORDAR, 2ª QUANDO VOLTAR DO TRABALHO.**

- O entrevistado tem também que anotar os horários que realizou as coletas. Oriente para o horário seja anotado nas **24horas**, por exemplo, se a coleta foi às 8 horas da noite anotar 20:00h.

- Informe ao entrevistado que ele não deve fazer atividades físicas antes da coleta.

- A questão sobre os calorões é somente para mulheres na menopausa, por isso acima dos 40 anos.

POR FIM, AGRADEÇA A ATENÇÃO!

ANEXO F - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A presente pesquisa “**Fatores Associados à Síndrome Metabólica em trabalhadores por turnos**” tem como objetivo investigar os fatores relacionados com Síndrome Metabólica em indivíduos adultos.

Neste estudo serão realizadas entrevistas individuais no seu domicílio. Além da entrevista, será feita a medida de circunferência da cintura e a medição dos níveis de cortisol. O cortisol é um hormônio ligado ao estresse. A coleta de cortisol será através da saliva. A coleta de saliva será realizada com uso de material descartável, portanto, sem risco de contaminação. Não tendo nenhum custo para você.

Os dados serão utilizados apenas para fins de divulgação de pesquisa científica e analisados de maneira a proteger a confidencialidade das informações e o anonimato das participantes.

A participação na pesquisa é voluntária, ficando você livre a não responder qualquer pergunta ou ainda, interromper sua participação em qualquer momento, sem que isso lhe cause qualquer prejuízo.

Este estudo é supervisionado pela doutoranda Raquel Canuto, sob coordenação da Profa. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto, do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS. Se você tiver alguma dúvida sobre o estudo, pode contatar a pesquisadora pelo número (51)9163-1750.

Após os esclarecimentos acima, eu, _____, aceito participar voluntariamente desta pesquisa.

Este termo foi elaborado em duas vias de igual teor, ficando uma via em poder do participante e a outra em poder da autora deste projeto.

Assinatura do Entrevistado

Assinatura do Supervisor

Data: ____/____/2011

CEP - UNISINOS
VERSÃO APROVADA
Em: 01 / 12 / 16
.....
.....
.....

RELATÓRIO DE PESQUISA

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de casos de Síndrome Metabólica (SM) e controles (pareado por idade [\pm 3 anos] na proporção de 4 controles para cada caso) em mulheres trabalhadoras de turnos.....	190
Figura 2. Cálculo de poder do estudo	195

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Scree Plot para a escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	205
Gráfico 2. Scree Plot para a escala de estresse percebido com quatro itens (PSS-4) em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	207
Gráfico 3. Diagrama de dispersão (correlação linear) entre os escores totais das escalas de estresse percebido PSS-10 e PSS-4 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	209
Gráfico 4. Box-plot do escore total da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	211
Gráfico 5. Box-plot do escore dos itens negativos da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	212
Gráfico 6. Box-plot do escore dos itens positivos da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	213

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas da amostra total e entre casos de SM e controles em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	196
Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais da amostra total e entre casos de SM e controles em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	197
Tabela 3. Estatística descritiva e de comparação dos níveis de cortisol salivar, na amostra total e entre casos de SM e nos controles, em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	198
Tabela 4. Distribuição dos parâmetros de cortisol salivar de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	199
Tabela 5. Distribuição dos parâmetros, estratificados em tercis, do nível de cortisol entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre cortisol e SM em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	201
Tabela 6. Estatística descritiva (frequência absoluta e relativa) para as respostas obtidas para cada item da escala PSS-10 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	202
Tabela 7. Matriz de correlação entre os itens da escala PSS-10 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	203
Tabela 8. Coeficientes de correlação item-escala total e de alfa de Cronbach (α) para as versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	204
Tabela 9. Propriedades psicométricas obtidas pela análise fatorial exploratória para a versão de dez itens (PSS-10) da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	206
Tabela 10. Propriedades psicométricas obtidas pela análise fatorial exploratória para a versão de quatro itens (PSS-4) da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	208
Tabela 11. Estatística descritiva e de comparação dos escores totais e por fatores (negativo e positivo) das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido, na amostra total e entre casos de SM e nos controles, em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	214
Tabela 12. Distribuição dos níveis de percepção de estresse obtidos pelos escores totais das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	215
Tabela 13. Distribuição dos escores totais, estratificados em tercis, das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre os níveis de percepção de estresse e SM em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)	216
Tabela 14. Distribuição do escore total do PSS-10, estratificado segundo os pontos de cortes estabelecidos na literatura, entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre os níveis de percepção de estresse e SM em mulheres trabalhadoras de turnos considerando os respectivos pontos de cortes. (n=250)	217

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	187
2 PREPARAÇÃO DOS INSTRUMENTOS	188
3 SELEÇÃO E TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES.....	188
4 PROCESSO AMOSTRAL	189
5 COLETA DOS DADOS	190
6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS	192
7 DIGITAÇÃO E VERIFICAÇÃO DE INCONSISTÊNCIAS DO BANCO DE DADOS.....	192
9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	193
10 ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA.....	194
11 RESULTADOS	195

1 INTRODUÇÃO

O presente relatório de pesquisa tem por objetivo principal apresentar a dimensão do estudo de campo realizado, descrevendo as atividades desenvolvidas durante o planejamento e execução da pesquisa, a coleta e análise dos dados e os principais resultados encontrados na investigação. Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Associação de turnos de trabalho com excesso de peso e síndrome metabólica em trabalhadores de um frigorífico de frango do sul do Brasil” e coordenado pela Professora Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto. A partir da investigação inicial que utilizou um delineamento transversal e incluiu trabalhadores de ambos os sexos, obteve-se as informações necessárias para o desenho de um estudo do tipo caso-controle, incluindo-se somente as mulheres. Destaca-se que algumas informações sobre o processo de realização deste estudo já se encontram descritas no Projeto de Pesquisa.

As mulheres trabalhadoras selecionadas para participar do estudo são provenientes de uma amostra de trabalhadores entrevistados entre dezembro de 2009 e maio de 2010, de uma empresa frigorífica do sul do Brasil que emprega em torno de 2600 funcionários. A investigação epidemiológica inicial tinha como principal objetivo identificar as prevalências de sobrepeso, obesidade geral, abdominal e síndrome metabólica numa população adulta de trabalhadores de turnos com 18 anos ou mais de idade. Assim, 1206 trabalhadores foram entrevistados, sendo que 786 eram mulheres, correspondendo a 65,2% da amostra de trabalhadores.

No contato inicial com a empresa pelos pesquisadores responsáveis pela investigação transversal, foi aprovada a realização da pesquisa e acordado que toda ela seria desenvolvida dentro das dependências da empresa. Porém, a direção da empresa posteriormente mudou sua decisão, não mais permitindo que as entrevistas fossem realizadas dentro das suas dependências. Contudo, a listagem de todos os funcionários foi disponibilizada, possibilitando a localização dos mesmos.

Assim, a logística da pesquisa foi reestruturada, adotando-se a estratégia de entrevistas domiciliares. Para reduzir os custos e facilitar a logística, foi decidido pelos pesquisadores que seriam incluídos na pesquisa apenas os trabalhadores residentes no município sede da empresa (município A) e em dois municípios próximos (municípios B e C). Para a coleta de dados foram selecionados e treinados Agentes Comunitários de Saúde dos respectivos municípios como entrevistadores.

Outras informações sobre a logística e procedimentos adotados na investigação transversal realizada com os 1206 trabalhadores de turnos no ano de 2010 podem ser obtidas na dissertação intitulada “O impacto do trabalho em turnos na obesidade: um estudo

transversal com trabalhadores de um frigorífico” desenvolvida por Jamile Block Araldi Macagnan e disponível na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (<http://bdtd.ibict.br>).

Agradecimentos especiais e em particular são destinados à professora Maria Teresa Anselmo Olinto que viabilizou a coleta dos dados deste estudo no âmbito de seu projeto.

2 PREPARAÇÃO DOS INSTRUMENTOS

O instrumento utilizado neste estudo foi um questionário padronizado, pré-testado e pré-codificado. O questionário geral do projeto incluiu um total de 53 questões contemplando diversas variáveis em investigação. Para o presente estudo foram utilizadas apenas as questões específicas para a avaliação principal em estudo (estresse percebido), além de variáveis demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e antropométricas. A preparação do questionário geral do estudo ocorreu entre março e dezembro de 2010. Além do questionário, utilizou-se dispositivos coletores de saliva específicos para a mensuração do nível de cortisol salivar (Salivette®). Concomitantemente a estruturação do questionário, foi elaborado um manual de instruções com explicações gerais sobre o papel do entrevistador, explicações específicas para cada questão do questionário e os procedimentos adequados e recomendações específicas para a coleta salivar e encaminhamento das amostras para o laboratório responsável.

3 SELEÇÃO E TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES

Os entrevistadores foram Agentes Comunitários de Saúde (ACS), selecionados a partir do desempenho apresentado na investigação transversal e pela área de moradia das trabalhadoras incluídas neste estudo. Um total de 34 ACS participaram como entrevistadores e cada um recebeu um código para a sua identificação. Em relação ao número de entrevistadores por município, 22 eram do município A, 10 do B e 2 do C.

Os ACS foram previamente contatados para o agendamento do dia e horário do treinamento conforme suas disponibilidades, sendo este realizado em grupos pequenos para um melhor aproveitamento. No treinamento os ACS recebiam as instruções em relação à aplicabilidade do questionário e às instruções para coleta da saliva, por meio da leitura do manual de instruções, e instruções sobre o processo de retorno dos questionários à coordenadora de campo e destinação das amostras salivares para o laboratório. Durante o treinamento, todos os ACS foram instruídos a perguntarem à entrevistada se esta se encontrava em período gestacional. Ao final do treinamento todos receberam uma lista

contendo os nomes e endereços para o contato com as funcionárias residentes em sua área de atuação no município. O treinamento dos ACS foi realizado no período de janeiro e fevereiro de 2011 e todos foram remunerados num valor de R\$15,00 (quinze reais) por entrevista realizada.

Considerando que os ACS são pessoas que residem nas áreas onde as entrevistas eram realizadas e que, portanto, conhecem a população adstrita, a pesquisa teve boa aceitação por parte das trabalhadoras. Além disso, os ACS sabiam localizar o endereço das trabalhadoras e também o melhor horário para a realização das entrevistadas.

Todo o processo de seleção, contato, treinamento e remuneração dos entrevistadores foram realizados pela coordenadora de campo da pesquisa.

4 PROCESSO AMOSTRAL

Todos os casos e controles selecionados e incluídos neste estudo foram selecionados a partir de uma pesquisa transversal conduzida em 2010 com uma amostra de trabalhadores de turnos de um frigorífico de frango do Sul do Brasil. No respectivo estudo transversal um total de 1206 trabalhadores com idades entre 18 e 50 anos foram entrevistados, incluindo 420 homens e 786 mulheres. Após a exclusão dos trabalhadores que não forneceram amostra de sangue, um total de 902 trabalhadores (307 homens e 595 mulheres) foi incluído na análise dos dados do estudo (CANUTO, 2015). A partir dos resultados obtidos pelo estudo transversal, delineou-se este estudo de caso-controle, conduzido em 2011 e limitado às mulheres, ou seja, após a exclusão dos homens ($n = 307$), todas as mulheres incluídas no estudo transversal ($n = 595$) foram consideradas elegíveis para participar deste estudo de casos e controles.

O processo amostral constitui-se, primeiramente, na seleção dos casos, onde todas as mulheres que na investigação transversal foram diagnosticadas com SM conforme os critérios de definição do consenso de harmonização “*Joint Interim Statement*” (ALBERTI et al., 2009), foram classificadas como casos de SM.

A Figura 1, a seguir, apresenta o fluxograma do processo de seleção dos casos e controles a partir do estudo transversal.

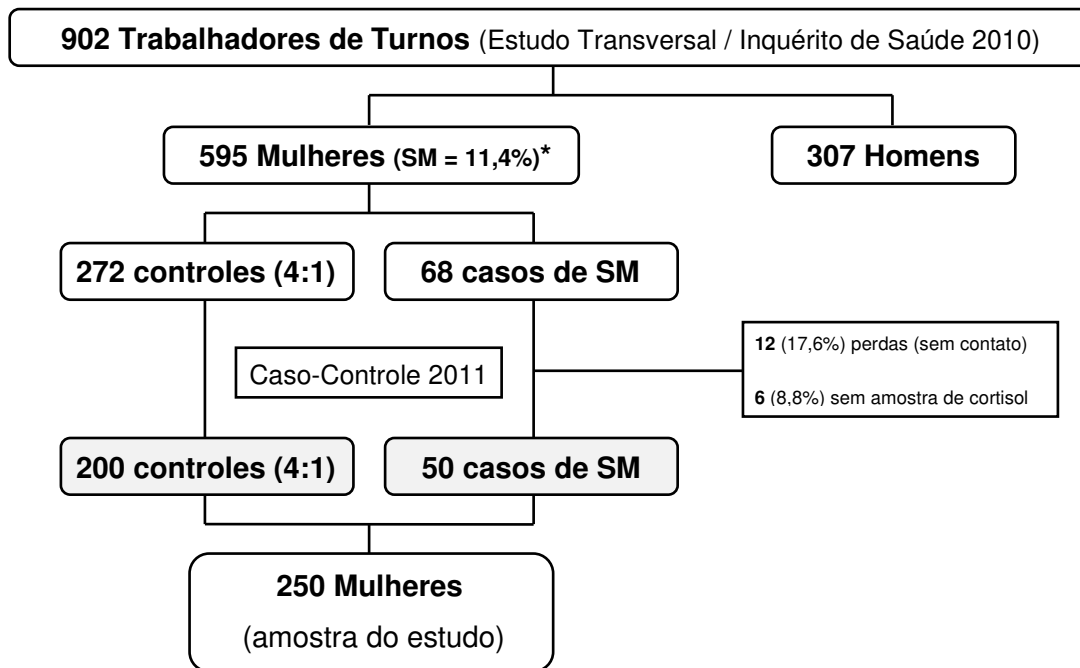


Figura 6. Fluxograma da seleção de casos de Síndrome Metabólica (SM) e controles (pareado por idade ± 3 anos] na proporção de 4 controles para cada caso) em mulheres trabalhadoras de turnos

*Prevalência de SM. Fonte: CANUTO, R. et al. Metabolic syndrome in fixed-shift workers. Rev Saúde Pública, v. 49, p. 30, 2015.

Do total de 68 mulheres diagnosticadas com SM e consideradas elegíveis para compor o grupo de casos, 56 (82,4%) foram re-entrevistadas e incluídas no estudo. O número de perdas por falta de contato foi de 12 mulheres (17,6%) e 6 mulheres (8,8%) foram excluídas por falta de resultados de cortisol salivar (amostra de saliva não coletada ou dados prejudicados por condições inadequadas de coleta e/ou conservação). Após a seleção final dos casos, procedeu-se a composição de um grupo controle pareado por idade (± 3 anos) e na proporção de 4 controles para cada caso, isto é, para cada caso de SM eram selecionados todos os possíveis controles - mulheres que estavam na faixa etária de mais ou menos 3 anos do respectivo caso - por meio de um sorteio aleatório simples. Assim, a amostra para a análise final deste estudo compreendeu um total de 50 casos de SM e 200 controles (Figura 1).

5 COLETA DOS DADOS

O presente estudo de caso-controle incluiu trabalhadoras de uma empresa frigorífica de frango, localizada em um município do Sul do Brasil com uma população de

aproximadamente 15.000 habitantes e base econômica na agropecuária. Este município está situado na região oeste do Estado de Santa Catarina, a 707 km da capital Florianópolis e a 560 km do município de São Leopoldo, Estado do Rio Grande do Sul, onde está situada a Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS (sede da pesquisa).

Do total de trabalhadoras selecionadas para o estudo, nem todas residiam no município onde está localizada a empresa (município A), mas em dois municípios próximos (municípios B e C), também com base econômica na agropecuária e com populações significativamente menores em relação ao município A. Os municípios B e C estão localizados a uma distância de 15 km e 30 km de do município A, respectivamente. Através dos dados de identificação provenientes do estudo transversal, realizado em 2010, elaborou-se uma lista com nome, endereço residencial e telefone de todas as funcionárias selecionadas para o estudo de caso-controle para a posterior realização das entrevistas presenciais domiciliares. Entre as trabalhadoras selecionadas, a maioria residia no município sede da empresa, e um pequeno número em dois municípios próximos. Após, entregou-se uma planilha distinta para cada ACS contendo os endereços das entrevistadas, conforme suas respectivas áreas do município de atuação. A partir dessas informações, organizaram-se fichas de trabalho de campo para cada um dos ACS, com o objetivo de controlar o número de entrevistas na sua área.

A coleta dos dados mediante aplicação de questionários foi iniciada em 07 de janeiro de 2011 e finalizada em 18 de abril de 2011. Uma vez localizada a trabalhadora, o entrevistador explicava os objetivos do estudo, convidava-a para participar e lia o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual era assinado voluntariamente pelas trabalhadoras que aceitassem participar do estudo. A duração de cada entrevista foi de aproximadamente 15 minutos e ao final as trabalhadoras foram instruídas sobre os procedimentos adequados para a coleta salivar e o encaminhamento das amostras ao laboratório responsável. Os ACS foram instruídos a não realizar a codificação do questionário no momento da entrevista. Após a aplicação do questionário, estes foram encaminhados ao coordenador para serem revisados e codificados pelos mestrandos e bolsistas de iniciação científica envolvidos na pesquisa.

As amostras de saliva de todas as mulheres incluídas neste estudo foram coletadas por meio de dispositivos comerciais específicos denominado *Salivette®*, que consiste de um rolo de algodão prensado, um recipiente suspenso (tubo plástico para contenção deste rolo) e um tubo plástico para separação da saliva. Para coleta, o rolo de algodão prensado foi colocado na cavidade oral do indivíduo e, após a saturação, retirado e colocado no recipiente suspenso. O tempo de coleta com o *Salivette®* (2 a 3 minutos) foi preconizado como sendo o suficiente para que houvesse saturação do rolo de algodão. No tubo de

separação da saliva foi acomodado o recipiente suspenso contendo o rolo de algodão prensado. Após marcar os tubos com as informações dos indivíduos e horário da coleta, os dispositivos contendo estes rolos embebidos com saliva foram encaminhados para um laboratório localizado no município sede da empresa para o seu processamento e após foram encaminhadas para congelamento a -40°C , até o momento da sua utilização para realização das análises de determinação da concentração de cortisol. As amostras de cortisol foram armazenadas no laboratório de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS

O controle de qualidade foi realizado entre abril e junho de 2011 e contemplou a replicação de três questões, não reduzidas e não passíveis de modificação em curto espaço de tempo, por meio de ligações telefônicas. Um total de 69 (sessenta e nove) trabalhadoras, selecionadas de forma aleatória, foram re-entrevistadas. As três questões utilizadas no controle de qualidade foram:

- 1) Até que série a Sra. estudou? __ série __ grau; __ __ anos de curso superior
- 2) Há quanto tempo a Sra. trabalha na empresa? __ __ anos __ __ meses
- 3) Que horas a Sra. costuma ir **dormir** durante a semana? ____: ____
E que horas a Sra. costuma **acordar**? ____: ____

Todas as inconsistências foram verificadas e sumarizadas, sendo que, nenhum problema foi identificado quanto à fidedignidade na coleta dos dados em relação às entrevistadoras.

7 DIGITAÇÃO E VERIFICAÇÃO DE INCONSISTÊNCIAS DO BANCO DE DADOS

A digitação dos dados foi realizada no Programa EpiData versão 3.1, utilizando uma estratégia padrão de dupla entrada. A digitação dos questionários ocorreu após o término da revisão dos questionários e concomitantemente ao trabalho de campo, realizado entre janeiro e agosto de 2011. Após a comparação dos dois arquivos (dados) no programa EpiData, os mesmos foram exportados para um arquivo no formato “.dta”, formato este, apropriado para utilização do banco no programa estatístico Stata. A digitação do banco foi

realizada por duas bolsistas de iniciação científica. Após o retorno dos resultados das análises das amostras de saliva pelo laboratório, as informações coletadas sobre as mesmas foram digitadas no banco de dados do estudo.

Para a verificação de possíveis inconsistências no banco de dados, utilizou-se o programa estatístico Stata versão 12.0. Comandos específicos e apropriados foram utilizados e ao serem detectadas as inconsistências, foram corrigidas, por meio da consulta aos questionários. Também foram criados comandos em arquivo “.do” para uma posterior confirmação da correção das inconsistências verificadas.

8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

O processamento dos dados e as respectivas análises estatísticas foram todas realizadas por meio do programa estatístico Stata versão 12.0.

Estatística descritiva e bivariada foram utilizadas para caracterizar a população em estudo e para comparar as características da amostra entre casos de SM e controles. As variáveis numéricas contínuas foram descritas por meio de medidas de tendência central (média e mediana), incluindo os respectivos valores de desvio-padrão para médias, e as variáveis categóricas foram descritas por meio de medidas de frequência absoluta e relativa. A normalidade da distribuição dos dados foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk, histogramas de frequência e diagramas de caixa (boxplots). Destaca-se, que os valores originais de cortisol salivar (em ng/ml) foram convertidos em nmol/L (multiplicado por 2,76), unidade de medida padrão para cortisol, e que todos os parâmetros analisados foram transformados logaritmicamente para atenuar a assimetria natural das suas distribuições.

Os testes t de Student ou ANOVA foram utilizados para examinar diferenças entre médias e o teste Exato de Fisher para verificar heterogeneidade de proporções. Quatro parâmetros de cortisol foram analisados: cortisol ao acordar, cortisol após jornada de trabalho, mudança do nível de cortisol durante o dia (diferença entre nível de cortisol ao acordar e após jornada de trabalho) e a estimativa de produção total diária de cortisol (Area Under the Curve - AUC), considerando as duas medidas de cortisol em relação ao tempo entre as duas coletas em horas.

As características psicométricas das escalas de estresse percebido utilizadas (PSS-10 e PSS-4) foram avaliadas por meio de análise descritiva (frequências absolutas e relativa), matriz de correlação (coeficientes de correlação linear), consistência interna (coeficientes de Alpha de Cronbach) e da validade do construto (análises fatoriais exploratórias com rotação ortogonal pelo método varimax). A determinação do número de

fatores foi definida pelos resultados da variância total explicada e pelo gráfico de Cattel (ScreePlot). Já a pertinência da análise fatorial e a adequação do tamanho amostral foram avaliadas pelas medidas do coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e pelo teste de esfericidade de Bartlett.

Para a análise de associação entre cortisol salivar e de estresse percebido com SM foi utilizada a Razão de Odds (RO), com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), calculada através de Regressão Logística Condicional. Todos os parâmetros de cortisol e os escores obtidos pelas escalas de estresse percebido foram estratificados em tercís (baixo, médio e alto) para a realização das análises. A associação entre o desfecho em estudo (SM) e as exposições de interesse (cortisol salivar e estresse percebido) foi verificada por meio de um modelo de análise sem ajuste (análise bruta) e um modelo de análise multivariável, incluindo os possíveis fatores de confusão, associados com a exposição ou com o desfecho, que apresentarem um nível de significância menor que 20% ($p < 0,20$) na análise bruta. O modelo de análise multivariável proposto para este estudo foi elaborado com base num modelo conceitual de determinação e das inter-relações das variáveis, considerando as características sociodemográficas em um nível distal, as características ocupacionais e comportamentais em um nível intermediário e o estresse em um nível proximal de determinação em relação à SM.

A seguir, no item Resultados, são apresentadas as distribuições e os resultados finais encontrados para as variáveis utilizadas neste estudo, sendo possível verificar como as mesmas foram operacionalizadas (categorizadas) nas análises dos dados.

9 ALTERAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA

Não ocorreram modificações/alterações em relação aos procedimentos descritos no Projeto de Pesquisa. Contudo, análises estatísticas adicionais foram realizadas com o objetivo de atender a solicitações dos revisores, durante o processo de submissão do artigo. Neste sentido, realizou-se a análise de variância (ANOVA) com dois fatores para medidas repetidas, seguida da aplicação do pós-teste de Bonferroni para múltiplas comparações de médias. Esta análise teve por objetivo a inserção de um gráfico de barras comparando os níveis de cortisol salivar, entre os casos e os controles, imediatamente após o despertar e após retornar para casa do trabalho, e estratificado pelo horário de acordar (manhã, tarde ou noite) (Figura 1 do artigo original). Utilizou-se o programa SPSS versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) para a realização desta análise. Ademais, destaca-se, que as

análises e os resultados encontrados utilizando a Escala de Estresse Percebido (Perceived Stress Scale [PSS]) com quatro itens (PSS-4) não foram consideradas no artigo original.

11 RESULTADOS

Características da amostra

Com base no número total de casos e controles selecionado nesta pesquisa realizou-se um cálculo de poder *a posteriori* do estudo utilizando o website Lee (Laboratório de Epidemiologia e Estatística) disponibilizado e desenvolvido pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP, conforme apresentado na Figura 2.

Valores calculados com os dados de entrada			
Tipo de estudo: pareado			
Proporção de expostos entre os casos calculado: 51.72%			
Proporção de expostos entre os controles: 30%			
Odds ratio: 2.50			
Número de controles por caso: 4			
Nível de significância: 5%			
Poder do teste: 80%			
Teste de hipótese: bicaudal			
Número de casos calculado: 50			
Número de controles calculado: 200			
Para outros valores do nível de significância e poder do teste temos:			
Nív. de signif.	Poder do teste	No. de casos	No. de controles
5%	65%	36	144
5%	70%	40	160
5%	75%	44	176
5%	85%	56	224
5%	90%	65	260
5%	95%	80	320
0.1%	80%	110	440
1%	80%	75	300
10%	80%	39	156

Figura 7. Cálculo de poder do estudo

Fonte: < http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/di_cas_con.html#tes-hip >.

Considerando um nível de confiança de 95%, poder de 80%, teste de hipótese bicaudal e proporção de expostos de 30% entre os controles, segundo dados obtidos no estudo para as associações entre as exposições (nível de cortisol e estresse percebido) e o desfecho em análise (SM), verificou-se que com base no tamanho da amostra incluído neste estudo (50 casos e 200 controles) foi possível obter um poder de detectar uma razão de odds de 2,50 ou mais para as associações entre estresse e SM (Figura 2).

As tabelas apresentadas a seguir demonstram os resultados das características gerais da amostra final de mulheres trabalhadoras de turnos investigada neste estudo.

A Tabela 1 apresenta as características clínicas da amostra e a comparação entre casos e controles. A média de idade entre casos e controles, em relação a amostra total de mulheres, demonstrou um adequado pareamento para este fator no estudo. Todos os componentes que compõem o diagnóstico de SM foram significativamente diferentes entre os grupos de casos e controles.

Tabela 1. Características clínicas da amostra total e entre casos de SM e controles em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Características	Amostra Total (n=250)	Casos Com SM (n=50)	Controles Sem SM (n=200)	Valor P
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	36,8 ± 8,2	37,3 ± 8,7	36,6 ± 8,1	Pareado
CC (cm)	87,6 ± 10,8	94,8 ± 8,8	85,8 ± 10,5	<0,001
PAS (mm Hg)	120,9 ± 14,7	129,8 ± 15,2	118,7 ± 13,8	<0,001
PAD (mm Hg)	75,8 ± 11,3	83,2 ± 10,0	73,9 ± 10,9	<0,001
Triglicérides (mg/dL)	107,9 ± 35,7	142,4 ± 49,1	99,3 ± 25,0	<0,001
Colesterol-HDL (mmol/L)	53,3 ± 10,4	45,6 ± 7,9	55,2 ± 10,1	<0,001
Glicemia (mg/dL)	80,9 ± 9,7	84,3 ± 15,1	80,2 ± 7,7	0,006

CC: Circunferência da Cintura; DP: Desvio-padrão; HDL: High Density Lipoprotein; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; Valor P: valores do teste *t* de Student para comparação de médias

A Tabela 2, a seguir, apresenta as características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais da amostra total e a comparação entre casos e controles.

A maioria das trabalhadoras incluídas neste estudo encontrava-se com menos de 40 anos de idade (63,6%), apresentavam cor de pele branca (90,8%), moravam com companheiro (84,4%), tinham 10 anos ou menos de estudo (61,6%) e pertenciam a um nível econômico médio (81,6%). A maior parte da amostra trabalhava em turnos considerados noturno (64,4%) e desenvolviam suas atividades em setores com atividades laborais fatigantes (70,0%). Em relação às características comportamentais, a maioria não era fumante (89,6%), consumia álcool de forma moderada (53,6%), não praticava atividade física regularmente (68,0%), dormia mais de cinco horas por dia (78,8%) e acordava no período da manhã (53,6%).

Em relação aos grupos de casos e controles, as trabalhadoras avaliadas neste estudo constituíram uma amostra homogênea, não existindo uma diferença significativa entre os grupos para a maioria das características avaliadas. Classe econômica e IMC

foram as únicas características que apresentaram uma diferença entre casos e controles, verificando-se uma maior proporção de casos de SM nas categorias extremas de classe econômica (alta e baixa) e entre aquelas com sobrepeso e obesidade.

Tabela 2. Características demográficas, socioeconômicas, ocupacionais e comportamentais da amostra total e entre casos de SM e controles em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Características	Amostra Total (n=250) n (%)	Casos Com SM (n=50) n (%)	Controles Sem SM (n=200) n (%)	Valor P
Idade (anos)				Pareado
18 a 30	75 (30,0)	15 (30,0)	60 (30,0)	
31 a 40	84 (33,6)	15 (30,0)	69 (34,5)	
> 40	91 (36,4)	20 (40,0)	71 (35,5)	
Etnia (cor da pele)				0,421
Branca	227 (90,8)	44 (88,0)	183 (91,5)	
Não branca	23 (9,2)	6 (12,0)	17 (8,5)	
Situação conjugal				0,518
Sem companheiro	39 (15,6)	6 (12,0)	33 (16,5)	
Com companheiro	211 (84,4)	44 (88,0)	167 (83,5)	
Escolaridade (anos de estudo)				0,276
< 8	105 (42,0)	33 (66,0)	79 (39,5)	
8 a 10	49 (19,6)	13 (26,0)	40 (20,0)	
> 10	96 (38,4)	25 (50,0)	81 (40,5)	
Classe econômica (escala ABEP)				0,035
B (alta)	37 (14,8)	11 (22,0)	26 (13,0)	
C (média)	204 (81,6)	35 (70,0)	169 (84,5)	
D (baixa)	9 (3,6)	4 (8,0)	5 (2,5)	
Turno de trabalho				0,411
Diurno	89 (35,6)	15 (30,0)	74 (37,0)	
Noturno	161 (64,4)	35 (70,0)	126 (63,0)	
Setor de trabalho (fadiga)				0,605
Menos fatigante	75 (30,0)	13 (26,0)	62 (31,0)	
Mais fatigante	175 (70,0)	37 (74,0)	138 (69,0)	
Hábito de fumar				0,249
Não fumante	224 (89,6)	42 (84,0)	182 (91,0)	
Ex-fumante	20 (8,0)	6 (12,0)	14 (7,0)	
Fumante	6 (2,4)	2 (4,0)	4 (2,0)	
Consumo de álcool				0,874
Sem consumo	116 (46,4)	24 (48,0)	92 (46,0)	
Consumo leve/moderado	134 (53,6)	26 (52,0)	108 (54,0)	
Atividade física regular				0,612
Ativo	80 (32,0)	14 (28,0)	66 (33,0)	
Inativo	170 (68,0)	36 (72,0)	134 (67,0)	
Índice de massa corporal (IMC)				0,001
Normal (IMC <25 kg/m ²)	130 (52,0)	14 (28,0)	116 (58,0)	
Sobrepeso (25 kg/m ² ≤ IMC <30 kg/m ²)	85 (34,0)	25 (50,0)	60 (30,0)	
Obesidade (IMC ≥30 kg/m ²)	35 (14,0)	11 (22,0)	24 (12,0)	
Horas de sono (horas/dia)				0,567
≤ 5 horas	53 (21,2)	12 (24,0)	41 (20,5)	
> 5 horas	197 (78,8)	38 (76,0)	159 (79,5)	
Horário de acordar				0,975
Manhã (4:00AM ≤ hh:hh < 12:00AM)	134 (53,6)	26 (52,0)	108 (54,0)	
Tarde (12:00AM ≤ hh:hh < 8:00PM)	35 (14,0)	7 (14,0)	28 (14,0)	
Noite (8:00PM ≤ hh:hh < 4:00AM)	81 (32,4)	17 (34,0)	64 (32,0)	

ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; Valor P: valores do teste Exato de Fisher para comparação de proporções

Associação entre cortisol e síndrome metabólica

A seguir são apresentados os resultados encontrados nas análises de associação entre os parâmetros de cortisol salivar e SM na amostra de mulheres trabalhadoras de turnos investigada neste estudo.

A Tabela 3, abaixo apresenta as médias com os respectivos valores de desvios-padrão e a mediana dos parâmetros de cortisol salivar na amostra total e a comparação entre casos de SM e controles. Com base nos resultados encontrados, não foi verificada diferenças significativas dos níveis de cortisol salivar entre casos e controles em nenhum dos parâmetros analisado. A média de tempo entre as coletas salivares foi de $12,7 \pm 3,1$ horas, sem diferença entre casos e controles ($12,4 \pm 3,2$ horas vs. $12,8 \pm 3,1$, $P = 0,384$).

Tabela 3. Estatística descritiva e de comparação dos níveis de cortisol salivar, na amostra total e entre casos de SM e nos controles, em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Parâmetros	Amostra Total (n=250)		Casos Com SM (n=50)		Controles Sem SM (n=200)		Valor P
	Média \pm DP	Mediana	Média \pm DP	Mediana	Média \pm DP	Mediana	
Nível de cortisol							
Ao acordar (nmol/l)	5,90 \pm 5,16	4,81	5,37 \pm 4,10	4,55	6,03 \pm 5,39	4,81	0,575
Após trabalho (nmol/l)	2,77 \pm 2,85	1,94	2,74 \pm 2,87	1,89	2,78 \pm 2,85	1,94	0,937
Diferença (nmol/l)	-3,13 \pm 6,39	-2,70	-2,63 \pm 5,93	-2,45	-3,25 \pm 6,51	-2,73	0,772
AUC (nmol/l/h)	55,0 \pm 37,8	49,0	51,5 \pm 30,4	47,2	55,8 \pm 39,4	49,4	0,589

AUC: Area Under the Curve (estimativa de produção total diária de cortisol); Diferença: mudança do nível de cortisol durante o dia (diferença entre nível de cortisol ao acordar e após jornada de trabalho); DP: Desvio-Padrão; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; Valor P: teste *t* de Student para comparação de médias, utilizando os dados transformados logaritmicamente.

A Tabela 4, a seguir, apresenta a distribuição dos parâmetros de cortisol salivar investigados de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais. Os parâmetros relacionados com o nível de cortisol ao acordar, após o trabalho e a diferença entre os dois períodos não apresentaram associação com nenhuma das características investigadas. Exceto, uma associação significativa entre o nível de cortisol ao acordar e atividade física e uma associação limítrofe com turno de trabalho. Já a estimativa da produção diária de cortisol (AUC) demonstrou uma associação com turno de trabalho, horas de sono por dia e horário de acordar.

Tabela 4. Distribuição dos parâmetros de cortisol salivar de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Características	Ao acordar	Valor P	Após trabalho	Valor P	Diferença	Valor P	AUC	Valor P
	(nmol/l)		(nmol/l)		(nmol/l)		(nmol/liter . d)	
	Média ± DP		Média ± DP		Média ± DP		Média ± DP	
Idade (anos)		0,611		0,968		0,214		0,806
18 a 30	5,44 ± 4,51		2,97 ± 3,20		-2,48 ± 6,23		51,9 ± 34,7	
31 a 40	5,73 ± 4,44		2,65 ± 2,75		-3,08 ± 5,78		52,6 ± 30,9	
> 40	6,42 ± 6,19		2,72 ± 2,64		-3,70 ± 7,05		59,7 ± 45,2	
Etnia (cor da pele)		0,260		0,726		0,897		0,567
Branca	5,82 ± 5,16		2,77 ± 2,89		-3,05 ± 6,41		54,6 ± 37,2	
Não branca	6,67 ± 5,25		2,79 ± 2,50		-3,88 ± 6,27		58,9 ± 43,6	
Situação conjugal		0,546		0,226		0,380		0,460
Sem companheiro	4,93 ± 3,63		2,27 ± 1,94		-2,66 ± 4,75		47,4 ± 24,2	
Com companheiro	6,08 ± 5,39		2,86 ± 2,98		-3,21 ± 6,66		56,4 ± 39,7	
Escolaridade (anos de estudo)		0,600		0,779		0,978		0,239
< 8	6,04 ± 4,64		2,58 ± 2,53		-3,46 ± 5,74		57,4 ± 34,2	
8 a 10	5,62 ± 6,63		2,89 ± 2,82		-2,73 ± 7,49		51,3 ± 47,1	
> 10	5,88 ± 4,90		2,92 ± 3,18		-2,96 ± 6,51		54,2 ± 36,3	
Classe econômica (escala ABEP)		0,191		0,592		0,694		0,279
B (alta)	5,99 ± 5,21		2,99 ± 2,71		-3,00 ± 6,20		55,2 ± 32,7	
C (média)	5,97 ± 5,20		2,75 ± 2,89		-3,23 ± 6,47		55,6 ± 38,9	
D (baixa)	3,80 ± 4,04		2,44 ± 2,61		-1,36 ± 6,66		39,5 ± 28,1	
Turno de trabalho		0,051		0,084		0,569		0,041
Diurno	6,61 ± 5,34		2,38 ± 2,24		-4,22 ± 6,17		60,0 ± 36,3	
Noturno	5,51 ± 5,03		2,99 ± 3,12		-2,52 ± 6,45		52,2 ± 38,4	
Setor de trabalho (fadiga)		0,619		0,765		0,861		0,828
Menos fatigante	6,28 ± 6,16		2,70 ± 2,77		-3,59 ± 7,32		54,0 ± 38,3	
Mais fatigante	5,73 ± 4,67		2,80 ± 2,89		-2,93 ± 5,96		55,4 ± 37,6	
Hábito de fumar		0,421		0,157		0,299		0,137
Não fumante	5,94 ± 5,18		2,82 ± 2,90		-3,12 ± 6,41		55,2 ± 37,2	
Ex-fumante	5,52 ± 5,09		2,68 ± 2,63		-2,84 ± 6,60		54,6 ± 41,4	
Fumante	5,50 ± 5,59		1,27 ± 0,81		-4,23 ± 5,59		45,9 ± 52,1	
Consumo de álcool		0,945		0,230		0,489		0,541
Sem consumo	5,87 ± 5,27		2,49 ± 2,16		-3,36 ± 5,98		53,3 ± 36,7	
Consumo leve/moderado	5,92 ± 5,08		3,01 ± 3,32		-2,91 ± 6,74		56,4 ± 38,8	
Atividade física regular		0,045		0,759		0,907		0,184
Ativo	6,72 ± 4,78		2,79 ± 2,64		-3,93 ± 5,97		58,3 ± 32,9	
Inativo	5,51 ± 5,30		2,76 ± 2,95		-2,75 ± 6,56		53,4 ± 39,8	
Índice de massa corporal (IMC)		0,446		0,731		0,669		0,522
Normal (IMC <25 kg/m ²)	6,19 ± 5,48		2,59 ± 2,49		-3,60 ± 6,41		56,2 ± 41,7	
Sobrepeso (25 kg/m ² ≤ IMC <30 kg/m ²)	5,95 ± 5,24		3,05 ± 3,55		-2,91 ± 7,02		56,4 ± 35,9	
Obesidade (IMC ≥30 kg/m ²)	4,67 ± 3,40		2,76 ± 2,07		-1,91 ± 4,36		47,0 ± 24,1	
Horas de sono por dia		0,103		0,646		0,167		0,048
≤ 5 horas	4,97 ± 3,96		2,65 ± 2,09		-2,32 ± 4,83		48,4 ± 34,1	
> 5 horas	6,15 ± 5,42		2,81 ± 3,02		-3,34 ± 6,74		56,7 ± 38,6	
Horário de acordar		0,989		0,300		0,751		0,029
Manhã (4:00AM ≤ hh:hh < 12:00AM)	6,20 ± 5,93		2,69 ± 2,65		-3,52 ± 6,96		62,0 ± 44,3	
Tarde (12:00AM ≤ hh:hh < 8:00PM)	5,33 ± 3,50		2,44 ± 3,01		-2,89 ± 4,98		51,0 ± 29,4	
Noite (8:00PM ≤ hh:hh < 4:00AM)	5,63 ± 4,34		3,05 ± 3,10		-2,58 ± 5,96		45,0 ± 24,8	

AUC: Area Under the Curve (estimativa de produção total diária de cortisol); Diferença: mudança do nível de cortisol durante o dia (diferença entre nível de cortisol ao acordar e após jornada de trabalho); DP: Desvio-Padrão; Valor P: teste t de Student ou teste de ANOVA para comparação de médias, utilizando os dados transformados logaritmicamente.

A Tabela 5, a seguir, apresenta a distribuição dos parâmetros de cortisol analisados entre casos de SM e controles e os resultados, estratificados em tercís, para a associação entre os níveis de cortisol e SM obtidos pela regressão logística condicional. Nenhum dos parâmetros analisados apresentou uma associação com SM, ou seja, não foi observada uma diferença estatisticamente significativa dos níveis de cortisol salivar entre as mulheres que apresentavam SM em relação aos seus controles sem SM, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão.

Tabela 5. Distribuição dos parâmetros, estratificados em tercils, do nível de cortisol entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre cortisol e SM em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Parâmetros (tercil)	Casos Com SM (n=50)	Controles Sem SM (n=200)	Ajuste-Idade (pareamento)		Ajuste Multivariável	
	n (%)	n (%)	RO (IC 95%)	P-trend	RO (IC 95%)	P-trend
Nível de cortisol						
Ao acordar (nmol/l)				0,297		0,693
Tercil 3 ($\geq 6,68$)	17 (34,0)	72 (36,0)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (2,76 – 6,67)	12 (24,0)	67 (33,5)	0,76 (0,33; 1,76)		0,44 (0,17; 1,14)	
Tercil 1 ($\leq 2,75$)	21 (42,0)	61 (30,5)	1,43 (0,69; 2,96)		1,03 (0,46; 2,33)	
Após trabalho (nmol/l)				0,702		0,818
Tercil 1 ($\leq 1,29$)	13 (26,0)	67 (33,5)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (1,30 – 2,60)	21 (42,0)	64 (32,0)	1,75 (0,79; 3,88)		1,73 (0,75; 4,02)	
Tercil 3 ($\geq 2,61$)	16 (32,0)	69 (34,5)	1,21 (0,55; 2,68)		1,14 (0,49; 2,66)	
Diferença (acordar – trabalho)				0,941		0,636
Tercil 1 (diminuiu)	18 (36,0)	69 (34,5)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (estável)	14 (28,0)	60 (30,0)	0,89 (0,41; 1,95)		0,79 (0,35; 1,79)	
Tercil 3 (aumentou)	18 (36,0)	71 (35,5)	0,97 (0,47; 1,99)		1,23 (0,56; 2,67)	
AUC (nmol/liter . d)				0,876		0,630
Tercil 1 ($\leq 31,9$)	17 (34,0)	64 (32,0)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (32,0 – 59,4)	16 (32,0)	68 (34,0)	0,89 (0,41; 1,90)		0,97 (0,44; 2,16)	
Tercil 3 ($\geq 59,5$)	17 (34,0)	68 (34,0)	0,94 (0,44; 2,01)		1,25 (0,54; 2,86)	

Ajuste Multivariável: ajustado para cor da pele, classe econômica, hábito de fumar, atividade física, IMC, horas de sono, horário de acordar e turno de trabalho; AUC: Area Under the Curve (estimativa de produção total diária de cortisol); Diferença: mudança do nível de cortisol durante o dia (diferença entre nível de cortisol ao acordar e após jornada de trabalho); RO: Razão de Odds; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; P-trend: valores P para tendência linear.

Análise psicométrica da escala de estresse percebido

Os resultados das características psicométricas da escala de estresse percebido (PSS) encontrados na amostra de mulheres trabalhadoras de turnos investigada são apresentados a seguir.

A Tabela 6 apresenta a estatística descritiva, frequência absoluta e relativa, para as respostas obtidas pela escala *Likert*, de cinco pontos, para cada um dos itens que compõem a versão da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10).

Tabela 6. Estatística descritiva (frequência absoluta e relativa) para as respostas obtidas para cada item da escala PSS-10 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Itens PSS-10	Escala <i>Likert</i> *				
	0	1	2	3	4
1 Com que frequência a Sra. ficou aborrecida com algo que aconteceu inesperadamente?	34 13,6%	58 23,2%	108 43,2%	45 18,0%	5 2,0%
2 Com que frequência a Sra. sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida?	63 25,2%	80 32,0%	79 31,6%	24 9,6%	4 1,6%
3 Com que frequência a Sra. esteve nervosa ou estressada?	13 5,2%	47 18,8%	104 41,6%	69 27,6%	17 6,8%
4 <i>Com que frequência a Sra. esteve confiante em sua capacidade de lidar com os seus problemas pessoais?</i>	7 2,8%	18 7,2%	55 22,0%	66 26,4%	104 41,6%
5 <i>Com que frequência a Sra. sentiu que as coisas aconteceram da maneira que a Sra. esperava?</i>	10 4,0%	45 18,0%	90 36,0%	72 28,8%	33 13,2%
6 Com que frequência a Sra. sentiu que não conseguiria lidar com todas as coisas que a Sra. tinha para fazer?	28 11,2%	84 33,6%	109 43,6%	22 8,8%	7 2,8%
7 <i>Com que frequência a Sra. foi capaz de controlar irritações em sua vida?</i>	6 2,4%	48 19,2%	83 33,2%	56 22,4%	57 22,8%
8 <i>Com que frequência a Sra. sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle?</i>	5 2,0%	30 12,0%	92 36,8%	59 23,6%	64 25,6%
9 Com que frequência a Sra. esteve braba por coisas que estiveram fora do seu controle?	19 7,6%	89 35,6%	92 36,8%	41 16,4%	9 3,6%
10 Com que frequência a Sra. sentiu que os problemas acumularam tanto que a Sra. não conseguiria resolvê-los?	87 34,8%	91 36,4%	47 18,8%	22 8,8%	3 1,2%

PSS-10: Escala de 10 itens de percepção de estresse. Os itens em negrito e *italico* possuem conotação positiva. Resultados apresentados em frequência absoluta (n) e relativa (%).

*Escala *Likert* (0 = nunca, 1 = raramente, 2 = às vezes, 3 = frequentemente e 4 = sempre)

Observou-se que a opção central da escala *Likert* (às vezes) foi a mais prevalente na maioria dos itens da escala, com exceção dos itens número 2, 4 e 10. Por outro lado, as opções de resposta menos prevalentes foram as mais extremas da escala (opções nunca e sempre).

Na Tabela 7 consta a matriz de correção dos itens da escala PSS-10. Verificou-se que todos os itens com conotação positiva da escala apresentaram um coeficiente de correlação linear negativo com os demais itens da escala. As correlações apresentaram, na sua maioria, uma associação com magnitude fraca (0,20 a 0,40) e os itens com maior magnitude de associação foram os de número 1 e 3 da escala (aborrecida e nervosa) com valor de correlação igual a 0,43 (moderada). Já os itens que apresentaram uma associação muito fraca (coeficiente de correlação linear $[r] = -0,08$) foram os itens 5 e 10, 6 e 7, assim como os itens 5 e 6 ($r = -0,06$).

Tabela 7. Matriz de correlação entre os itens da escala PSS-10 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Itens PSS-10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Aborrecida	1									
2. Incapaz	0,36	1								
3. Nervosa	0,43	0,24	1							
4. Confiante	-0,18	-0,19	-0,21	1						
5. Coisas aconteceram	-0,22	-0,27	-0,21	0,23	1					
6. Lidar com as coisas	0,18	0,25	0,21	-0,11	-0,06	1				
7. Controlar irritações	-0,21	-0,18	-0,15	0,25	0,26	-0,08	1			
8. Coisas sob controle	-0,21	-0,29	-0,28	0,37	0,32	-0,19	0,39	1		
9. Irritada	0,30	0,28	0,39	-0,17	-0,10	0,25	-0,11	-0,19	1	
10. Superação	0,26	0,45	0,31	-0,26	-0,08	0,32	-0,23	-0,36	0,40	1

Nota: PSS-10: Escala de 10 itens de percepção de estresse. Os itens em negrito e itálico possuem conotação positiva.

Neste estudo utilizou-se o coeficiente do Alpha de Cronbach para determinar a consistência interna (validade) da escala de estresse percebido utilizado para a mensuração do nível de percepção de estresse em mulheres trabalhadoras de turnos. Na Tabela 8, a seguir, consta os valores dos coeficientes de correlação item-escala total e dos Alfas de Cronbach (α) para a versão de dez itens (PSS-10) e de quatro itens (PSS-4).

Tabela 8. Coeficientes de correlação item-escala total e de alfa de Cronbach (α) para as versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Itens PSS	PSS-10		PSS-4	
	Correlação Item-Total	α^*	Correlação Item-Total	α^*
1 Com que frequência a Sra. ficou aborrecida com algo que aconteceu inesperadamente?	0,468	0,739	--	--
2 Com que frequência a Sra. sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida?	0,513	0,732	0,456	0,400
3 Com que frequência a Sra. esteve nervosa ou estressada?	0,495	0,735	--	--
4 Com que frequência a Sra. esteve confiante em sua capacidade de lidar com os seus problemas pessoais?	0,359	0,753	0,294	0,535
5 Com que frequência a Sra. sentiu que as coisas aconteceram da maneira que a Sra. esperava?	0,332	0,757	0,287	0,541
6 Com que frequência a Sra. sentiu que não conseguiria lidar com todas as coisas que a Sra. tinha para fazer?	0,296	0,762	--	--
7 Com que frequência a Sra. foi capaz de controlar irritações em sua vida?	0,360	0,753	--	--
8 Com que frequência a Sra. sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle?	0,498	0,734	--	--
9 Com que frequência a Sra. esteve braba por coisas que estiveram fora do seu controle?	0,427	0,744	--	--
10 Com que frequência a Sra. sentiu que os problemas acumularam tanto que a Sra. não conseguiria resolvê-los?	0,529	0,730	0,359	0,483
Correlação média inter-item	0,244		0,245	
Alpha de Cronbach (α)	0,764		0,564	

* Alpha de Cronbach se item da escala for eliminado.

Os valores de consistência interna verificados neste estudo para a PSS-10 (Alpha de Cronbach = 0,764) e PSS-4 (Alpha de Cronbach = 0,564) foram similares aos encontrados pelos autores da versão original da escala de dez itens (Alpha de Cronbach PSS-10 = 0,78), assim como para a versão de quatro itens (Alpha de Cronbach PSS-4 = 0,60) (COHEN e WILLIAMSON, 1988). Da mesma forma, um estudo de revisão sobre as características psicométricas da PSS também identificou coeficientes acima de 0,70 para a versão de dez

itens (PSS-10) e valores abaixo de 0,70 para a versão de quatro itens (PSS-4) (LEE, 2012). Neste estudo, apenas a versão PSS-10 apresentou um Alpha de Cronbach acima do recomendado ($\alpha > 0,70$) (PANAYIDES, 2013). Apesar disso, os valores de correlação média inter-item se mostraram satisfatórios (acima de 0,20) (NUNNALLY e BERNSTEIN, 1999), assim como não se observou diferenças significativas no valor do Alpha de Cronbach se um dos itens da escala fosse eliminado em ambas as versões (PSS-10 e PSS-4).

A estrutura fatorial das versões da escala de estresse percebido foi identificada por meio da análise fatorial exploratória com rotação ortogonal pelo método varimax para a obtenção dos componentes principais obtidos pelas escalas PSS-10 e PSS-4. Fatores com eigenvalues (autovalores) acima de 1.0 foram retidos (COSTELLO e OSBORNE, 2005; NORRIS e LECAVALIER, 2010; PETERSON, 2000). Os resultados obtidos para as versões PSS-10 e PSS-4 estão apresentados a seguir nos Gráficos 1 e 2 e nas Tabelas 9 e 10, respectivamente.

Por meio da análise de componentes principais identificou-se a presença de dois fatores para a escala PSS-10. O Gráfico 1 apresenta o Scree Plot para a PSS-10. Dois fatores apresentaram eigenvalues (autovalores) acima de 1,0 (3,26 e 1,27, respectivamente), demonstrando uma composição bidimensional (bifatorial) das questões do instrumento.

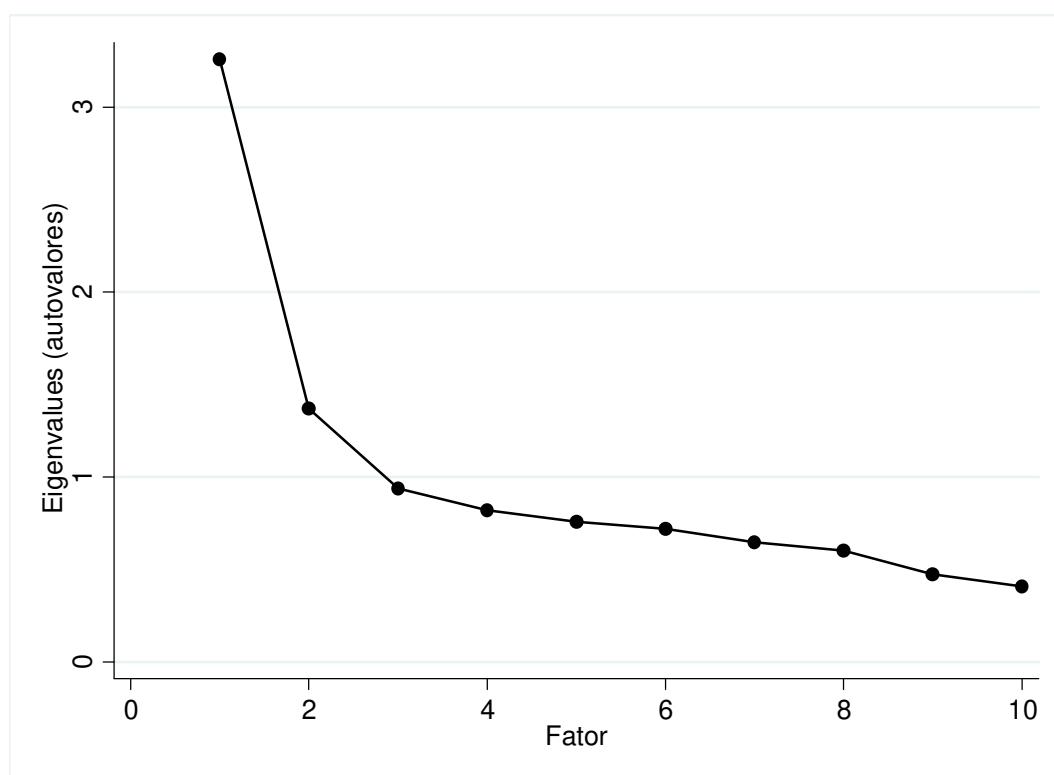


Gráfico 1. Scree Plot para a escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

A Tabela 9 apresenta as propriedades psicométricas obtidas para a versão de dez itens (PSS-10).

Tabela 9. Propriedades psicométricas obtidas pela análise fatorial exploratória para a versão de dez itens (PSS-10) da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Itens PSS-10	Carga Fatorial	
	Fator 1 Negativo	Fator 2 Positivo
1 Com que frequência a Sra. ficou aborrecida com algo que aconteceu inesperadamente?	0,589	0,242
2 Com que frequência a Sra. sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida?	0,594	0,307
3 Com que frequência a Sra. esteve nervosa ou estressada?	0,648	0,209
4 <i>Com que frequência a Sra. esteve confiante em sua capacidade de lidar com os seus problemas pessoais?</i>	0,095	0,668
5 <i>Com que frequência a Sra. sentiu que as coisas aconteceram da maneira que a Sra. esperava?</i>	0,064	0,655
6 Com que frequência a Sra. sentiu que não conseguiria lidar com todas as coisas que a Sra. tinha para fazer?	0,593	-0,072
7 <i>Com que frequência a Sra. foi capaz de controlar irritações em sua vida?</i>	0,088	0,678
8 <i>Com que frequência a Sra. sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle?</i>	0,251	0,700
9 Com que frequência a Sra. esteve braba por coisas que estiveram fora do seu controle?	0,722	0,008
10 Com que frequência a Sra. sentiu que os problemas acumularam tanto que a Sra. não conseguiria resolvê-los?	0,696	0,211
% da variância explicada	25,6	20,7
% total da variância explicada	46,3	
Correlação entre fatores	-0,608	
Índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)	0,799	
Alpha de Cronbach (α)	0,740	0,643

PSS-10: Escala de 10 itens de percepção de estresse; Os itens em negrito e itálico possuem conotação positiva.

Observou-se uma dimensão negativa (Fator 1) e uma dimensão positiva (Fator 2) para o instrumento, pois o Fator 1 compreendeu os 6 itens com conotação negativa (itens 1, 2, 3, 6, 9 e 10), enquanto o Fator 2 compreendeu os 4 itens com conotação positiva da escala (itens 4, 5, 7 e 8). Todos os itens apresentaram carga fatorial acima do recomendado ($> 0,50$) (PETERSON, 2000). Os dois fatores retidos representaram um percentual total da variância explicada de 46,3% (25,6% para o Fator 1 e 20,7% para o Fator 2), sendo que o Fator 1 apresentou uma maior consistência interna (Alpha de Cronbach = 0,740) do que o Fator 2 (Alpha de Cronbach = 0,643). Além disso, a correlação entre os fatores foi elevada (correlação = - 0,608).

Em relação a versão de quatro itens (PSS-4), identifique-se a presença de apenas um fator para esta versão da escala. O Gráfico 2 apresenta o Scree Plot para a PSS-4. Apenas um fator apresentou eigenvalues (autovalores) acima de 1,0 (1,75) demonstrando uma composição unidimensional do instrumento. Contudo, um segundo fator apresentou um autovalor muito próximo a 1,0 (0,98).

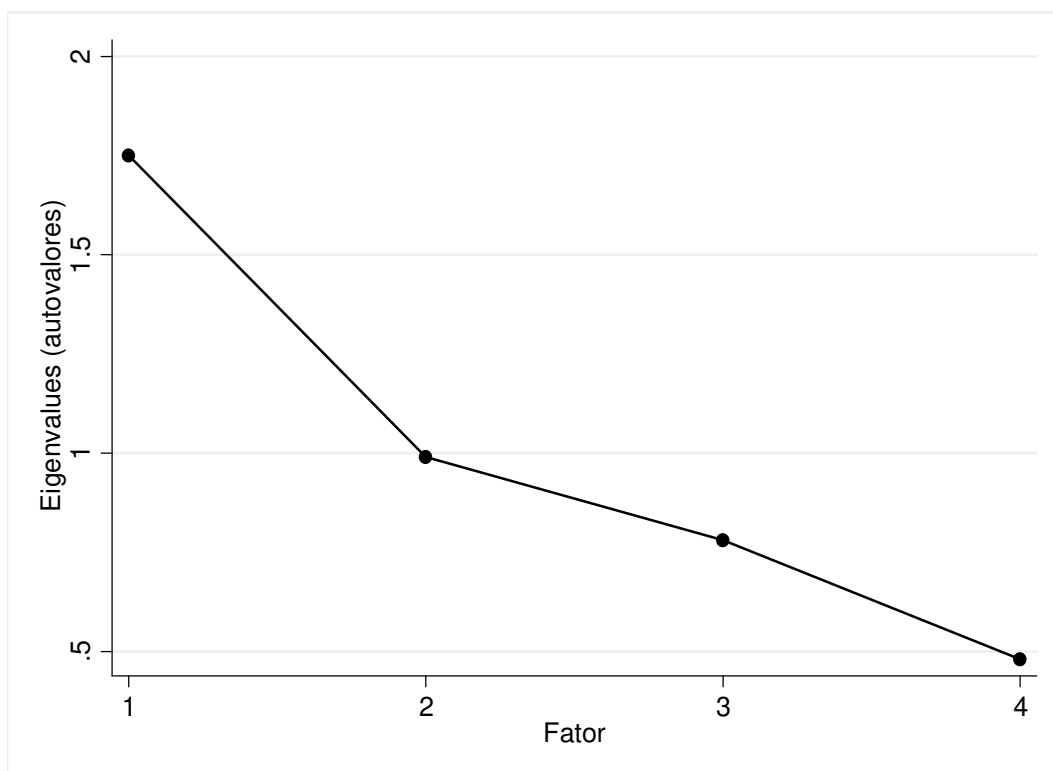


Gráfico 2. Scree Plot para a escala de estresse percebido com quatro itens (PSS-4) em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

A Tabela 10 apresenta as propriedades psicométricas obtidas para a versão de quatro itens (PSS-4). Todos os itens apresentaram carga fatorial acima de 0,50 e o percentual da variância explicada pelo fator identificado foi de 43,8% com consistência interna adequada (Alpha de Cronbach = 0,564).

Tabela 10. Propriedades psicométricas obtidas pela análise fatorial exploratória para a versão de quatro itens (PSS-4) da escala de estresse percebido em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Itens PSS-4	Carga Fatorial
	Fator 1
1 Com que frequência a Sra. sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida?	0,783
2 <i>Com que frequência a Sra. esteve confiante em sua capacidade de lidar com os seus problemas pessoais?</i>	0,567
3 <i>Com que frequência a Sra. sentiu que as coisas aconteceram da maneira que a Sra. esperava?</i>	0,565
4 Com que frequência a Sra. sentiu que os problemas acumularam tanto que a Sra. não conseguiria resolvê-los?	0,706
% da variância explicada	43,8
Índice Kaiser-Meyer-Olkin (KMO)	0,558
Alpha de Cronbach (α)	0,564

PSS-4: Escala de 4 itens de percepção de estresse. Os itens em negrito e itálico possuem conotação positiva.

Em relação a adequação do tamanho amostral e pertinência das análises fatoriais, os coeficientes de Kaiser–Meyer–Oklin (KMO) obtidos neste estudo foram de 0,799 e 0,558 para as versões PSS-10 e PSS-4, respectivamente e ambas apresentaram significância estatística para o teste de esfericidade de Bartlett ($p < 0,0001$). A versão PSS-10 excedeu o valor mínimo recomendado ($KMO \geq 0,60$), enquanto a versão PSS-4 apresentou um valor um pouco abaixo do recomendado. Além disso, conforme recomendado, todas as cargas fatoriais ficaram acima de 0,50 (PETERSON, 2000).

Os resultados encontrados neste estudo para as análises fatoriais exploratórias demonstraram uma estrutura bifatorial para a versão PSS-10 e unifatorial para a versão PSS-4 como as mais adequadas. Resultado semelhante foi identificado em um estudo sobre a análise psicométrica das versões Francesas da escala de estresse percebido realizada com uma amostra de trabalhadores (LESAGE, BERJOT e DESCHAMPS, 2012). Apesar disso, os autores do estudo recomendam a utilização da escala de itens (PSS-10) de forma

unidimensional, em decorrência da escala ter sido originalmente criada para ser utilizada como uma variável de desfecho em estudo. O mesmo resultado foi verificado em outro estudo conduzido em uma amostra de trabalhadores chineses, que também identificou uma estrutura bifatorial como a mais adequada para a versão de dez itens (PSS-10) (NG, 2013). Além disso, os valores de consistência interna encontrados no estudo (0,78, 0,67 e 0,70 para o Fator 1, Fator 2 e Escore Total, respectivamente) foram similares aos encontrados neste estudo com mulheres trabalhadoras de turnos (0,74, 0,64 e 0,76, respectivamente).

O Gráfico 3 apresenta o diagrama de dispersão entre os escores totais das escalas PSS-10 e PSS-4 na amostra de trabalhadoras pesquisada. Em relação à equivalência entre as duas versões da escala (PSS-10 e PSS-4), verificou-se uma correlação forte e estatisticamente significativa (coeficiente de correlação linear $[r] = 0,871$; $P < 0,001$). Este resultado foi semelhante ao encontrado em uma amostra representativa da população de Aracajú/SE ($r = 0,871$) (FARO, 2015). Dessa forma, os resultados sugerem a possibilidade de usar, com eficácia, tanto a PSS-10 quanto a PSS-4, dado os seus bons indicadores de validade. Contudo, neste estudo a versão PSS-10 apresentou melhores características psicométricas em relação à versão PSS-4, demonstrando ser um instrumento mais adequado para a mensuração do nível de estresse percebido.

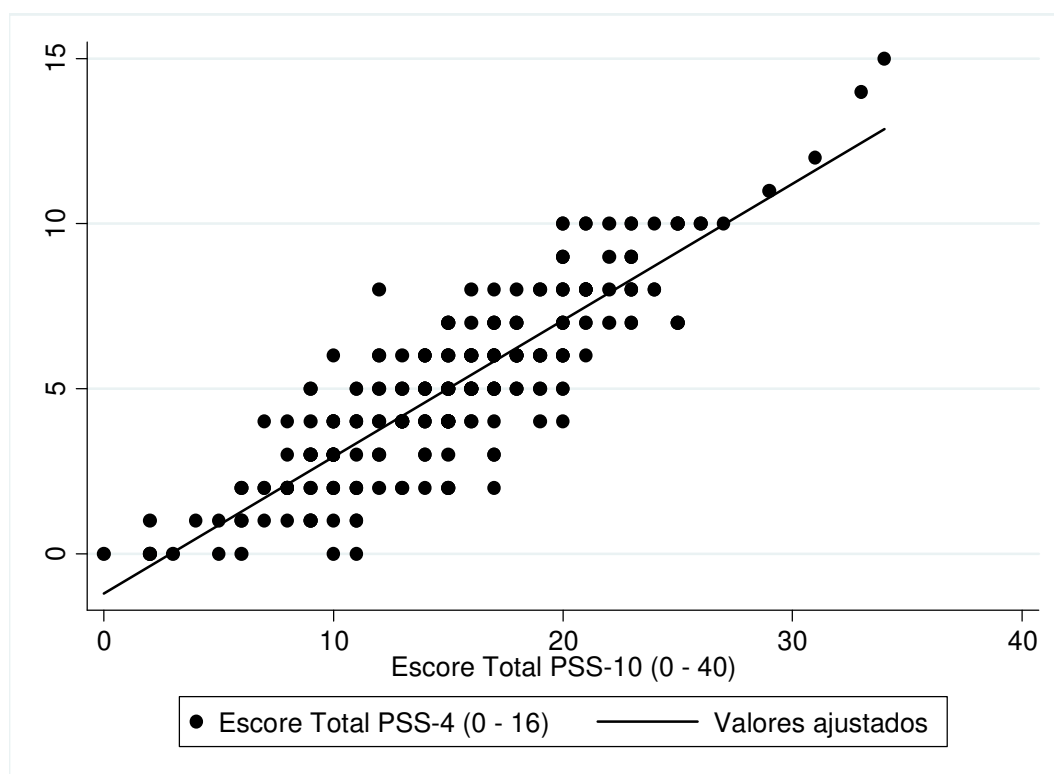


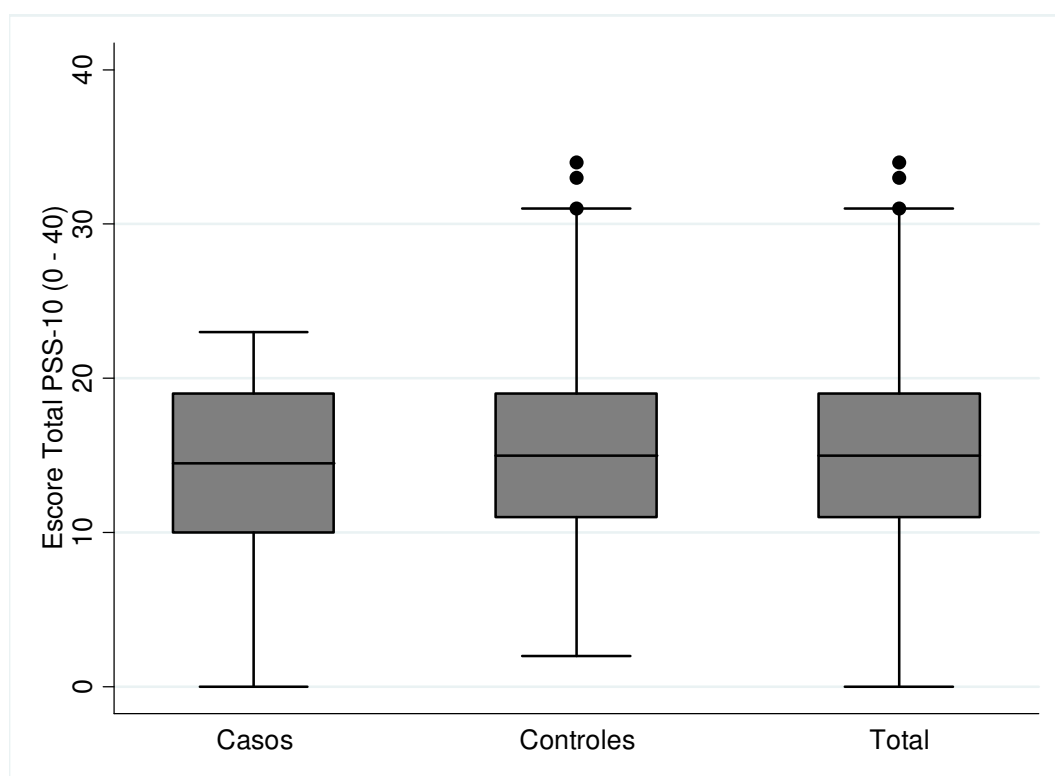
Gráfico 3. Diagrama de dispersão (correlação linear) entre os escores totais das escalas de estresse percebido PSS-10 e PSS-4 em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Por fim, destaca-se que uma possível associação entre as versões das escalas PSS e nível de cortisol salivar foi explorada. Análises de correlação foram realizadas, contudo, estes não apresentaram resultados estatisticamente significantes entre os escores de PSS-10 e PSS-4 e os parâmetros de cortisol analisados neste estudo ($r < 0,30$). Resultados semelhantes também foram reportados em estudos prévios, não se identificando uma correlação significativa entre nível de cortisol e escore de estresse percebido mensurado via PSS (ABRAHAM et al., 2013; VEDHARA et al., 2003).

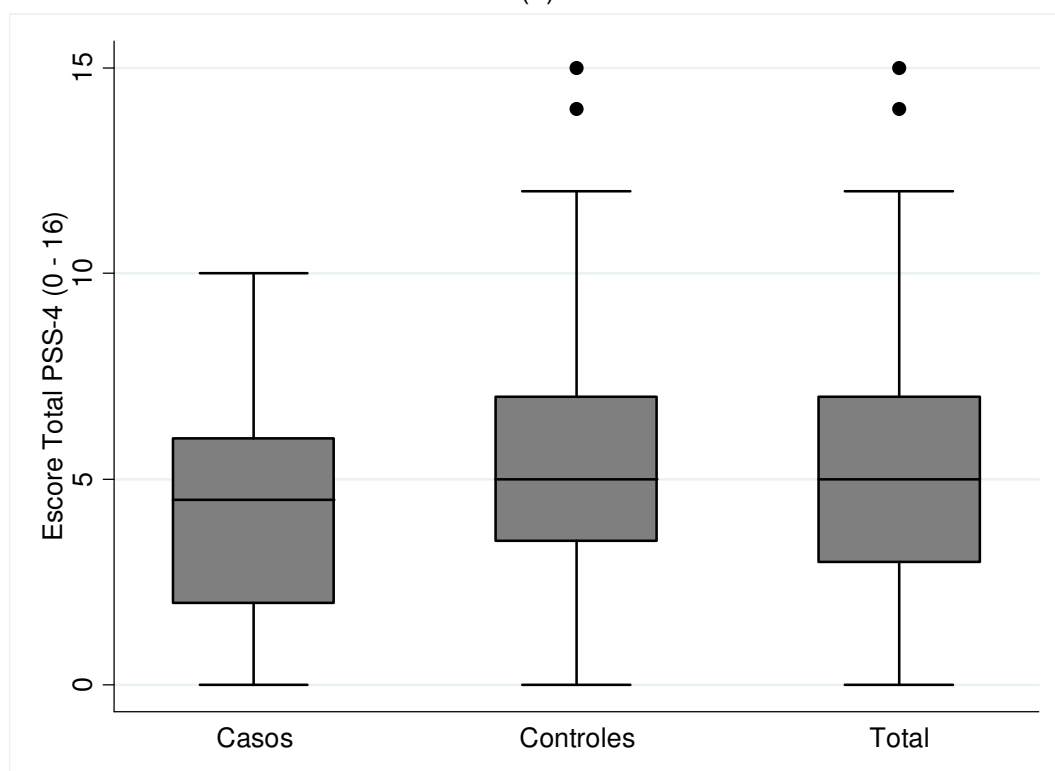
Associação entre estresse percebido (PSS) e síndrome metabólica

A seguir são descritos os resultados encontrados nas análises de associação entre estresse percebido (PSS) e SM na amostra de mulheres trabalhadoras de turnos investigada neste estudo.

Os gráficos 4, 5 e 6, a seguir, apresentam as distribuições dos escores totais e por fatores (negativo e positivo) de estresse percebido obtidos pelas versões PSS-10 e PSS-4 na amostra total e entre casos SM e controles, respectivamente. Apesar da presença de valores discrepantes (*outliers*), ao realizar o teste de Shapiro-Wilk para normalidade dos dados, observou-se uma tendência a normalidade do escore total obtido pelo PSS-10 ($P > 0,59$) e uma ausência de normalidade do escore total obtido pelo PSS-4 ($P = 0,01$).

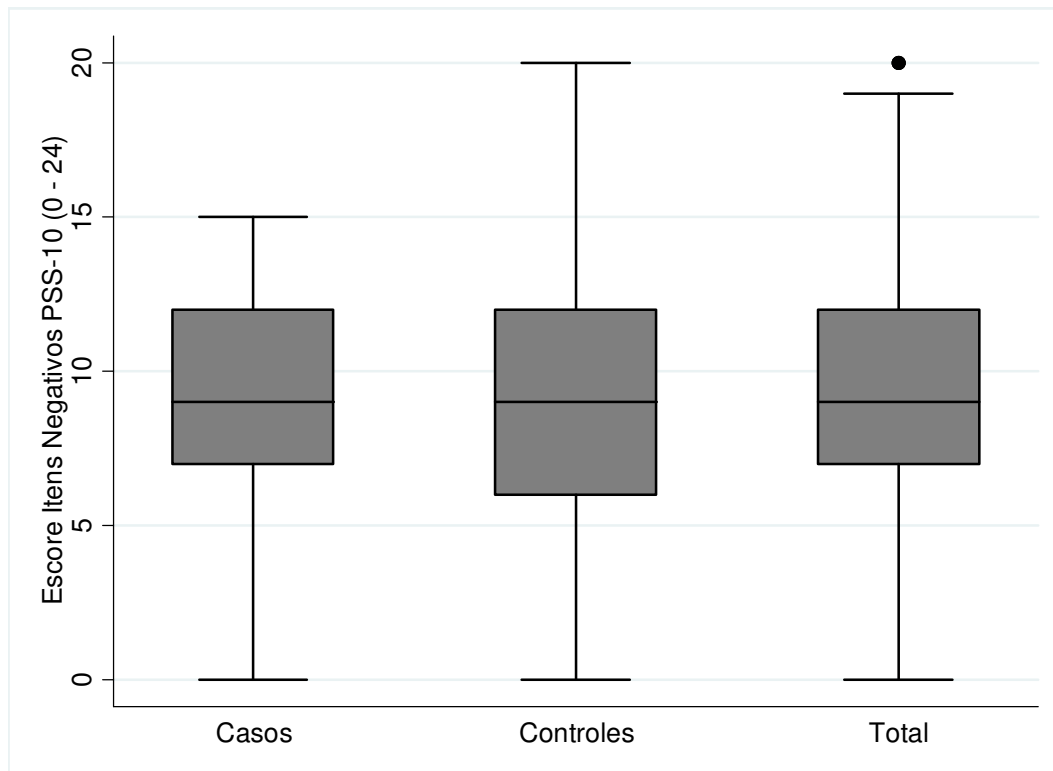


(a)

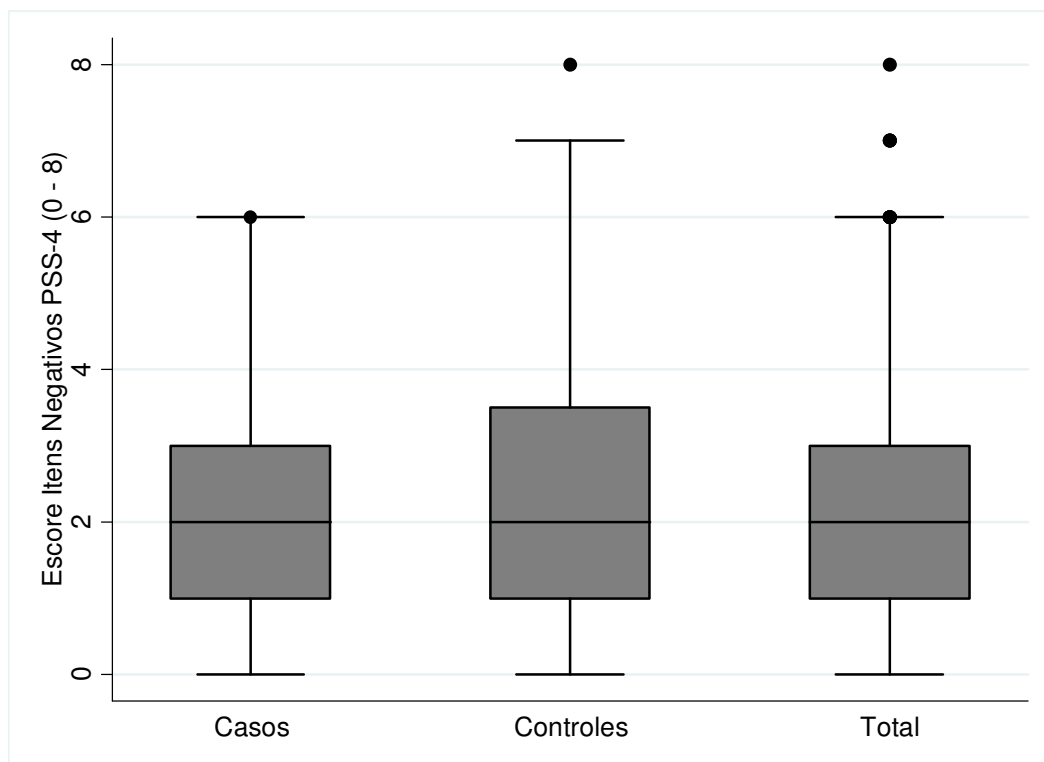


(b)

Gráfico 4. Box-plot do escore total da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

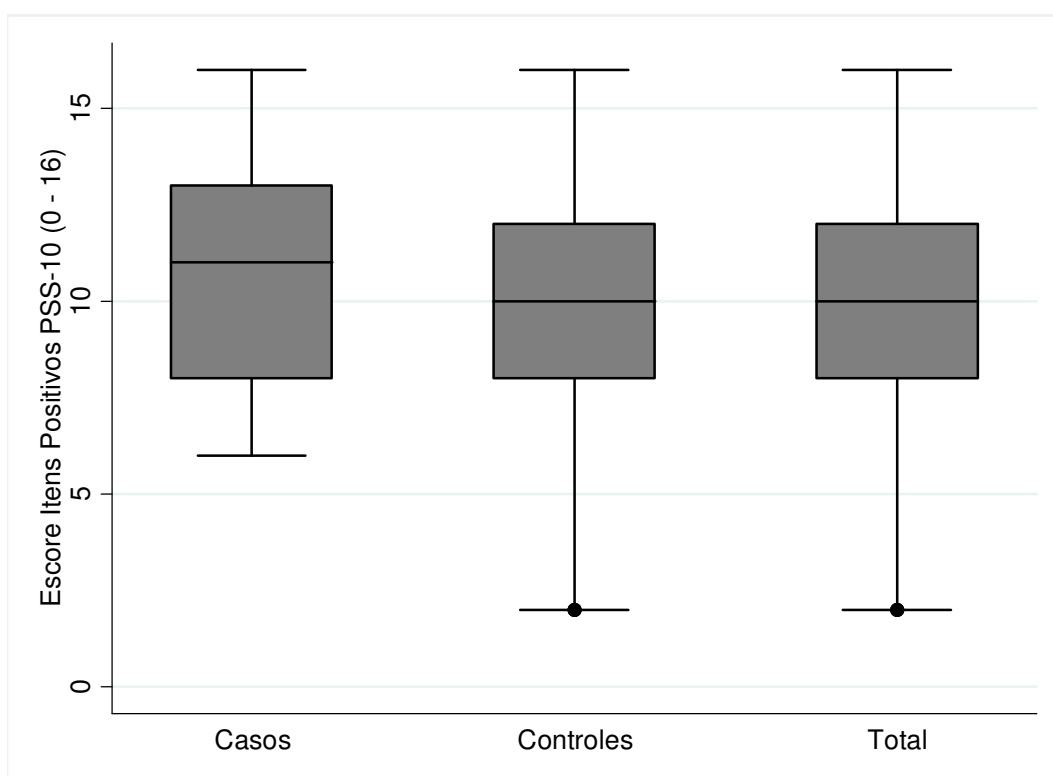


(a)

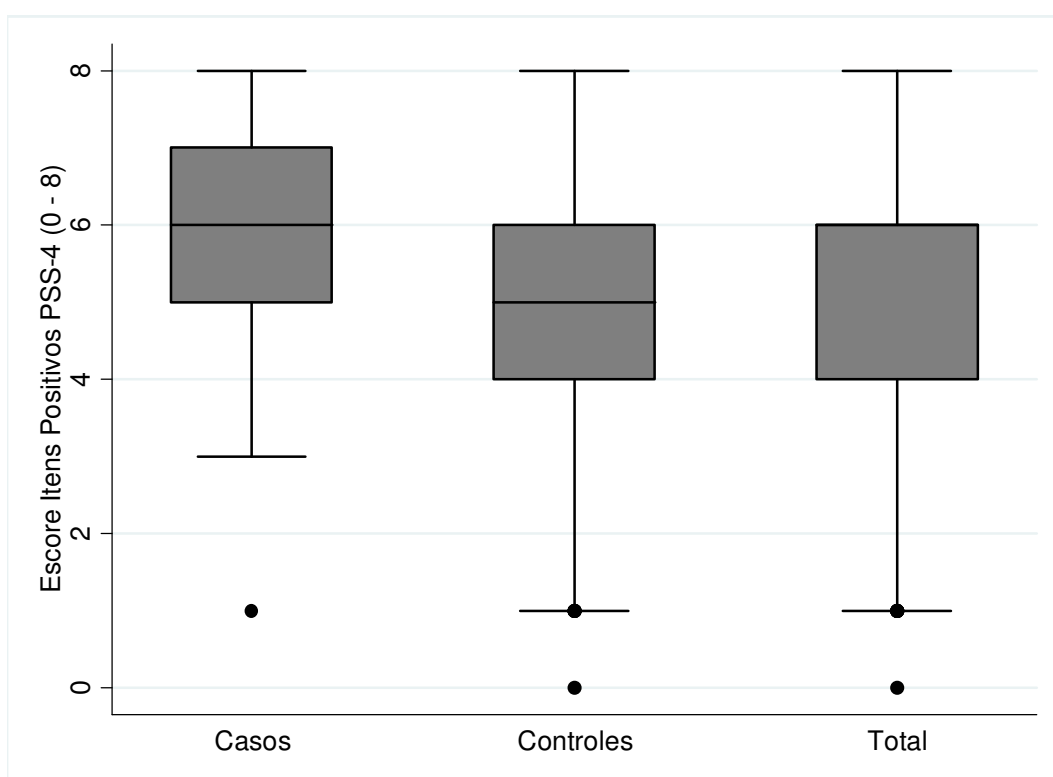


(b)

Gráfico 5. Box-plot do escore dos itens negativos da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)



(a)



(b)

Gráfico 6. Box-plot do escore dos itens positivos da escala de estresse percebido com dez itens (PSS-10) (a) e com quatro itens (PSS-4) (b) segundo a presença e ausência de síndrome metabólica (casos e controles) e na amostra total de mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

A Tabela 11 apresenta os resultados da estatística descritiva e de comparação dos escores totais e por fatores (negativo e positivo) das versões PSS-10 e PSS-4 na amostra total e entre casos SM e controles. A diferença entre as médias dos grupos com e sem SM foram significativas apenas para o escore total da versão PSS-4 ($P=0,002$) e para os itens com conotação negativa da escala ($P=0,011$). Observou-se que os casos de SM tenderam apresentar um menor escore em relação aos controles, com exceção das escalas com os itens com conotação positiva. Os resultados não apresentaram modificações após a exclusão dos valores discrepantes (*outliers*) para a comparação das médias entre casos e controles.

Tabela 11. Estatística descritiva e de comparação dos escores totais e por fatores (negativo e positivo) das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido, na amostra total e entre casos de SM e nos controles, em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Escore PSS	Amostra Total (n=250)		Casos Com SM (n=50)		Controles Sem SM (n=200)		Valor P
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
PSS-10							
Total (0-40)	15,2 ± 5,71	15	14,2 ± 5,93	14,5	15,5 ± 5,64	15	0,152
Negativo (0-24)	9,5 ± 3,83	9	9,1 ± 3,57	9	9,6 ± 3,90	9	0,429
Positivo (0-16)	10,3 ± 2,98	10	10,9 ± 3,12	11	10,1 ± 2,93	10	0,084
PSS-4							
Total (0-16)	5,1 ± 2,71	5	4,3 ± 2,61	4,5	5,3 ± 2,71	5	0,002
Negativo (0-8)	2,4 ± 1,72	2	2,1 ± 1,49	2	2,4 ± 1,77	2	0,239
Positivo (0-8)	5,3 ± 1,68	6	5,8 ± 1,67	6	5,1 ± 1,67	5	0,011

DP: Desvio-Padrão; PSS: Perceived Stress Scale; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; Valor P: teste *t* de Student para comparação de médias. Os itens com conotação positiva tiveram suas pontuações invertidas para a criação dos escores totais de percepção de estresse.

Conforme os dados apresentados na Tabela 11, observa-se que a distribuição da pontuação da população estudada apresentou uma média de 12,2 e desvio padrão de 5,71, considerando que o escore total da PSS-10 pode variar entre zero e 40 pontos. Já a versão PSS-4 apresentou uma média de 5,1 e desvio-padrão de 2,71, considerando que o escore total da PSS-4 pode variar entre zero e 16 anos.

A Tabela 12, a seguir, apresenta a distribuição das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais. Para ambas as versões da escala não foi verificado nenhuma associação significativa entre os níveis de estresse percebido com as características investigadas. Apenas uma associação limítrofe entre a versão PSS-4 com hábito de fumar foi observada.

Tabela 12. Distribuição dos níveis de percepção de estresse obtidos pelos escores totais das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e ocupacionais em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Características	PSS-10	Valor P	PSS-4	Valor P
	(0 - 40)		(0 - 16)	
	Média ± DP		Média ± DP	
Idade (anos)		0,167		0,338
18 a 30	16,2 ± 6,3		5,48 ± 3,00	
31 a 40	15,0 ± 5,3		4,89 ± 2,51	
> 40	14,6 ± 5,5		4,97 ± 2,66	
Etnia (cor da pele)		0,167		0,152
Branca	15,1 ± 5,8		5,02 ± 2,89	
Não branca	16,8 ± 5,1		5,87 ± 2,58	
Situação conjugal		0,595		0,666
Sem companheiro	14,8 ± 6,3		4,92 ± 1,94	
Com companheiro	15,3 ± 5,6		5,13 ± 2,98	
Escolaridade (anos de estudo)		0,654		0,811
< 8	14,8 ± 5,3		4,97 ± 2,65	
8 a 10	15,3 ± 6,0		5,12 ± 2,70	
> 10	15,6 ± 6,0		5,22 ± 2,81	
Classe econômica (escala ABEP)		0,426		0,541
B (alta)	14,4 ± 5,5		4,70 ± 2,53	
C (média)	15,3 ± 5,8		5,14 ± 2,77	
D (baixa)	17,1 ± 4,6		5,67 ± 2,00	
Turno de trabalho		0,383		0,681
Diurno	15,6 ± 6,2		5,19 ± 2,89	
Noturno	15,0 ± 5,4		5,04 ± 2,62	
Setor de trabalho (fadiga)		0,685		0,619
Menos fatigante	15,4 ± 6,0		5,23 ± 2,84	
Mais fatigante	15,1 ± 5,6		5,04 ± 2,66	
Hábito de fumar		0,105		0,082
Não fumante	15,0 ± 5,6		5,01 ± 2,65	
Ex-fumante	16,0 ± 6,8		5,30 ± 3,16	
Fumante	19,8 ± 6,3		7,50 ± 2,66	
Consumo de álcool		0,858		0,931
Sem consumo	15,1 ± 6,3		5,11 ± 2,79	
Consumo leve/moderado	15,3 ± 5,2		5,08 ± 2,66	
Atividade física regular		0,844		0,406
Ativo	15,1 ± 5,9		5,19 ± 2,67	
Inativo	15,3 ± 5,6		4,89 ± 2,80	
Índice de massa corporal (IMC)		0,383		0,214
Normal (IMC <25 kg/m ²)	14,9 ± 5,9		5,16 ± 2,66	
Sobrepeso (25 kg/m ² ≤ IMC <30 kg/m ²)	15,2 ± 4,9		4,75 ± 2,53	
Obesidade (IMC ≥30 kg/m ²)	16,4 ± 6,7		5,69 ± 3,24	
Horas de sono (horas/dia)		0,968		0,653
≤ 5 horas	15,2 ± 6,2		5,25 ± 3,02	
> 5 horas	15,2 ± 5,9		5,06 ± 2,63	
Horário de acordar		0,995		0,798
Manhã (4:00AM ≤ hh:hh < 12:00AM)	15,2 ± 5,9		4,99 ± 2,69	
Tarde (12:00AM ≤ hh:hh < 8:00PM)	15,3 ± 5,7		5,29 ± 2,67	
Noite (8:00PM ≤ hh:hh < 4:00AM)	15,2 ± 5,5		5,19 ± 2,79	

DP: Desvio-Padrão; PSS-10: Perceived Stress Scale com dez itens; PSS-4: Perceived Stress Scale com quatro itens; Valor P: teste t de Student ou teste de ANOVA para comparação de médias.

A Tabela 13, a seguir, apresenta os resultados de comparação entre casos e controles e da regressão logística da SM a partir dos níveis de percepção de estresse, categorizados em tercis. Os resultados não demonstraram uma diferença significativa do nível de percepção de estresse entre casos e controles. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, os resultados se mantiveram os mesmos. Na população de trabalhadoras estudada, aquelas que tinham o diagnóstico de SM (casos) apresentaram o mesmo nível de percepção de estresse daqueles que não tinham esse diagnóstico (controles).

Tabela 13. Distribuição dos escores totais, estratificados em tercís, das versões PSS-10 e PSS-4 da escala de estresse percebido entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre os níveis de percepção de estresse e SM em mulheres trabalhadoras de turnos. (n=250)

Nível de Estresse Percebido	Casos Com SM (n=50)	Controles Sem SM (n=200)	Ajuste-Idade (pareamento)		Ajuste Multivariável	
	n (%)	n (%)	RO (IC 95%)	<i>P-trend</i>	RO (IC 95%)	<i>P-trend</i>
PSS-10 (escore: 0 - 40)				0,517		0,293
Tercil 1 (≤ 13)	21 (42,0)	71 (35,5)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (14 - 18)	16 (32,0)	73 (36,5)	0,75 (0,37; 1,54)		0,72 (0,34; 1,51)	
Tercil 3 (≥ 19)	13 (26,0)	56 (28,0)	0,80 (0,38; 1,69)		0,67 (0,30; 1,50)	
PSS-4 (escore: 0 - 16)				0,128		0,078
Tercil 1 (≤ 4)	25 (50,0)	79 (39,5)	1,00 (referência)		1,00 (referência)	
Tercil 2 (5 - 6)	15 (30,0)	61 (30,5)	0,79 (0,38; 1,63)		0,77 (0,37; 1,63)	
Tercil 3 (≥ 7)	10 (20,0)	60 (30,0)	0,54 (0,25; 1,20)		0,48 (0,21; 1,09)	

Ajuste Multivariável: ajustado para cor da pele, classe econômica, hábito de fumar, atividade física, IMC, horas de sono, horário de acordar e turno de trabalho; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; PSS-10: Perceived Stress Scale com dez itens; PSS-4: Perceived Stress Scale com quatro itens; RO: Razão de Odds; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009; *P-trend*: valores *P* para tendência linear.

A associação entre PSS e SM utilizando os pontos de corte para o escore de PSS-10 identificados e apontados na revisão da literatura foram explorados. A Tabela 14 apresenta os resultados de comparação entre casos e controles e da regressão logística da SM, pareada por idade, a partir dos níveis de percepção de estresse categorizados conforme pontos de corte identificados na literatura científica para a versão do PSS-10 e aplicáveis na distribuição do escore deste estudo. Os resultados não demonstraram uma diferença significativa entre o nível de percepção de estresse entre casos e controles, independentemente do ponto de corte utilizado.

Tabela 14. Distribuição do escore total do PSS-10, estratificado segundo os pontos de cortes estabelecidos na literatura, entre casos de SM e controles e resultados da Regressão Logística Condicional para as associações entre os níveis de percepção de estresse e SM em mulheres trabalhadoras de turnos considerando os respectivos pontos de cortes. (n=250)

Nível de Estresse Percebido	Casos	Controles	Ajuste-Idade (pareamento)	
	Com SM (n=50) n (%)	Sem SM (n=200) n (%)	RO (IC 95%)	Valor P
PSS-10 (escore: 0 - 40)				0,289
Baixa percepção (< 15)	25 (50,0)	83 (41,5)	1,00 (referência)	
Alta percepção (≥ 15) *	25 (50,0)	117 (58,5)	0,72 (0,30; 1,32)	
Fonte: Perez, Gavin e Diaz, 2015				
PSS-10 (escore: 0 - 40)				0,852
Baixa percepção (< 16)	26 (52,0)	107 (53,5)	1,00 (referência)	
Alta percepção (≥ 16) **	24 (48,0)	93 (46,5)	1,05 (0,58; 1,94)	
Fonte: Carson et al., 2015				
PSS-10 (escore: 0 - 40)				0,782
Baixa percepção (< 19)	37 (74,0)	144 (72,0)	1,00 (referência)	
Alta percepção (≥ 19) ***	13 (26,0)	56 (28,0)	0,91 (0,45; 1,81)	
Fonte: Reis, 2005				
PSS-10 (escore: 0 - 40)				1,000
Baixa percepção (< 20)	38 (76,0)	152 (76,0)	1,00 (referência)	
Alta percepção (≥ 20) **	12 (24,0)	48 (24,0)	1,00 (0,48; 2,07)	
Fonte: Schwartz, 2015				
PSS-10 (escore: 0 - 40)				0,782
Baixa percepção (≤ 20)	42 (84,0)	167 (83,5)	1,00 (referência)	
Alta percepção (> 20) ****	8 (16,0)	33 (16,5)	0,91 (0,45; 1,81)	
Fontes: Nagma et al., 2015 Trigo et al., 2010				

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; PSS-10: Perceived Stress Scale com dez itens; RO: Razão de Odds; SM: Síndrome Metabólica - *Joint Interim Statement*, 2009.

*Valor da mediana; **Valor arbitrado pelos autores; ***Valor do quartil 75; ****Valor do percentil 80

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, S. B. et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 1, p. E105-17, 2013.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, 2009.

CANUTO, R. et al. Metabolic syndrome in fixed-shift workers. **Rev Saude Publica**, v. 49, p. 30, 2015.

COHEN, S.; WILLIAMSOM, G. M. Perceived Stress in a Probability Sample of United States. In: SPACAPAN, S. e OSKAMP, S. (Ed.). **The social psychology of health: claremont symposium on applied social psychology**. Newbury Park, CA: Sage, 1988.

COSTELLO, A. B.; OSBORNE, J. W. Best practices in exploratory factor analysis: four recommendations for getting the most from your analysis. **PARE**, v. 10, n. 7, p. 1-9, 2005.

FARO, A. Análise fatorial confirmatória das três versões da Perceived Stress Scale (PSS): um estudo populacional. **Psicol Reflex Crit**, v. 28, n. 1, p. 21-30, 2015.

LEE, E. H. Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale. **Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)**, v. 6, n. 4, p. 121-7, 2012.

LESAGE, F. X.; BERJOT, S.; DESCHAMPS, F. Psychometric properties of the French versions of the Perceived Stress Scale. **Int J Occup Med Environ Health**, v. 25, n. 2, p. 178-84, 2012.

NG, S. M. Validation of the 10-item Chinese perceived stress scale in elderly service workers: one-factor versus two-factor structure. **BMC Psychol**, v. 1, n. 1, p. 9, 2013.

NORRIS, M.; LECAVALIER, L. Evaluating the use of exploratory factor analysis in developmental disability psychological research. **J Autism Dev Disord**, v. 40, n. 1, p. 8-20, 2010.

NUNNALLY, J.; BERNSTEIN, I.H. **Psychometric theory**. New York: McGraw–Hill, 1999.

PANAYIDES, P. Coefficient Alpha: interpret with caution. **EJOP**, v. 9, n. 4, p. 687-696, 2013.

PETERSON, R. A. A meta-analysis of variance accounted for and factor loadings in exploratory factor analysis. **Mark Lett**, v. 11, n. 3, p. 261-275, 2000.

VEDHARA, K. et al. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. **Biol Psychol**, v. 62, n. 2, p. 89-96, 2003.

ARTIGO ORIGINAL

* Artigo aceito para publicação no periódico *Hormone and Metabolic Research* (ANEXO B).
Texto completo do artigo omitido para preservação dos direitos autorais.

Salivary cortisol, perceived stress, and metabolic syndrome: a matched case-control study in female shift workers*

Short running title: Cortisol, perceived stress and metabolic syndrome

Anderson Garcez, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: adsgarcez@gmail.com

Elisabete Weiderpass, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Cancer Research, Department of Research, Oslo, Norway; Faculty of Health Sciences, Department of Community Medicine, University of Tromsø, Tromsø, Norway; University of Tromsø, The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Genetic Epidemiology Group, Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland; Postal address: Box 281 SE-171 77, Stockholm, Sweden; Phone: +47-91-300623; E-mail: elisabete.weiderpass@ki.se

Raquel Canuto, Department of Nutrition, Federal University of Rio Grande do Sul State (UFRGS), St. Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-003; Phone: +55-51-33085941; E-mail: raquelcanuto@gmail.com

Sheila Bünecker Lecke, Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Department of Diagnostic Methods, Federal University of Health Science of Porto Alegre (UFCSPA), St. Sarmento Leite 245, Porto Alegre, RS, Brazil, 90050-170; Phone: +55-51-33039000; E-mail: s_lecke@hotmail.com

Poli Mara Spritzer, Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Laboratory of Molecular Endocrinology, Department of Physiology, Federal University of Rio Grande do Sul State (UFRGS), St. Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-003; Phone: +55-51-33598027; E-mail: spritzer@ufrgs.br

Marcos Pascoal Pattussi, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: mppattussi@unisinos.br

Maria Teresa Anselmo Olinto, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department of Nutrition, Federal University of Health Science of Porto Alegre (UFCSPA); Postal address: Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: mtolinto@gmail.com

Correspondence: Maria Teresa Anselmo Olinto, Post-Graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos, Av. Unisinos 950, C.P. 275, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35901239; Fax: +55-51-35908479; E-mail: mtolinto@gmail.com

Keywords: Cortisol; Perceived stress; Metabolic syndrome; Women; Shift Work.

* Artigo editado conforme as normas para publicação da revista *Hormone and Metabolic Research* (ANEXO C). Texto revisado pelo serviço "Professional Standards Editing, Inc." de Trudy Perdrix-Thoma (Waterloo, Iowa, USA).

Summary

Objective Although the pathogenesis of metabolic syndrome (MetS) is complex and multifactorial, there is limited information if psychological factors, such as stress exposure, are involved in the etiology of MetS. Therefore, this study investigated the associations between MetS and cortisol levels and perceived stress levels among women shift workers in Southern Brazil.

Design A matched case-control study was conducted, including 50 cases of MetS and 200 age-matched controls (± 3 yrs, 4 for each case). Salivary cortisol levels were evaluated immediately after waking and one upon returning home from work. Perceived stress levels were measured by the Perceived Stress Scale with 10 items (PSS-10). Multivariate-adjusted associations between MetS and salivary cortisol levels and perceived stress levels were assessed by conditional logistic regression.

Results Means \pm standard deviations of salivary cortisol levels were not significantly different between cases and controls either immediately after waking (5.37 ± 4.10 vs. 6.03 ± 5.39 nmol/l; $p=0.53$) or after work (2.74 ± 2.87 vs. 2.78 ± 2.85 nmol/l; $p=0.93$). There was no significant difference in perceived stress level between cases and controls (14.2 ± 5.9 vs. 15.5 ± 5.6 ; $p=0.15$). No independent association was observed in the multivariate model between MetS and salivary cortisol level or perceived stress level after these exposures were stratified into tertiles.

Conclusions Overall, there was no difference between women with or without MetS in regard to the free salivary cortisol and perceived stress. Our results do not support an association between stress exposure and MetS among women shift workers.

Keywords: Cortisol; Saliva; Perceived stress; Metabolic syndrome; Women; Shift Work.

ARTIGO DE REVISÃO

* Artigo em preparação para submissão em periódico científico. Texto completo do artigo omitido para preservação dos direitos autorais.

Cortisol levels and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies*

Short running title: Cortisol levels and metabolic syndrome

Anderson Garcez, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: adsgarcez@gmail.com

Heloísa Marquardt Leite, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: heloo_m@hotmail.com

Elisabete Weiderpass, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Cancer Registry of Norway, Institute of Population-based Cancer Research, Department of Research, Oslo, Norway; Faculty of Health Sciences, Department of Community Medicine, University of Tromsø, Tromsø, Norway; University of Tromsø, The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway; Genetic Epidemiology Group, Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland; Postal address: Box 281 SE-171 77, Stockholm, Sweden; Phone: +47-91-300623; E-mail: elisabete.weiderpass@ki.se

Raquel Canuto, Department of Nutrition, Federal University of Rio Grande do Sul State (UFRGS), St. Ramiro Barcelos, 2400, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-003; Phone: +55-51-33085941; E-mail: raquelcanuto@gmail.com

Vera Maria Vieira Paniz, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000. Phone: +55-51-35908752. E-mail: vpvieira@terra.com.br

Maria Teresa Anselmo Olinto, Post-graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS); Department of Nutrition, Federal University of Health Science of Porto Alegre (UFCSPA); Postal address: Av. Unisinos 920, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35908752; E-mail: mtolinto@gmail.com

Correspondence: Maria Teresa Anselmo Olinto, Post-Graduate Program in Collective Health, University of Vale do Rio dos Sinos, Av. Unisinos 950, C.P. 275, São Leopoldo, RS, Brazil, 93022-000; Phone: +55-51-35901239; Fax: +55-51-35908479; E-mail: mtolinto@gmail.com

* Artigo redigido conforme as recomendações PRISMA (ANEXO D) e MOOSE (ANEXO E).

Author Contributions

AG and MTAO designed the study. AG and HML conducted the development of the search strategies, selection procedure, quality assessment, data extraction, data synthesis, and analysis. EW, RC, VMP and MTAO contributed to the data interpretation, and drafted the manuscript. All authors participated in the discussions, data analysis, result interpretation, and approved the final version of the manuscript for submission.

Role of the funding sources

MTAO was supported by the National Council of Technological and Scientific Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq - Brazilian Government) through research productivity fellowship under grant agreement number 307257/2013-4. AG was supported by the National Council of Technological and Scientific Development – CNPq (Brazilian Government) through sandwich doctorate fellowship at the Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden under grant number 207314/2015-2. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish and preparation or approval of the manuscript.

Conflict of interest

None.

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MetS) is a clinical condition characterized by a combination of different metabolic factors that contributes to cardiovascular events and with a higher risk of all-cause mortality. Evidence regarding the association between cortisol levels and MetS remains inconclusive. Thus, this systematic review with meta-analysis aims to summarize the evidence regarding the relationship between cortisol levels and the MetS.

Methods: A search was performed in PubMed, Embase, and PsycINFO databases for observational studies describing the association between cortisol levels and MetS in adults. The quality of individual studies was assessed by the Newcastle-Ottawa criteria. Random effects model was used to report the pooled quantitative data synthesis and the I-squared statistic was used to assess heterogeneity. Egger's and Begger's test were used to evaluate publication bias. All screening, quality assessment, and data abstraction was performed independently by two reviewers.

Results: The search yielded in the inclusion of 19 cross-sectional studies and six case-control studies. The majority of the studies were classified as having a low risk of bias, and used established criteria for the diagnostic of MetS. Based on 20 eligible studies involving 34 analyses and 11708 enrolled subjects, the pooled results showed no significant difference in cortisol levels between subjects with and without MetS (Standardized Mean Difference [SMD] = 0.01, 95% Confidence Interval [CI] = -0.12 to 0.14). There was a high heterogeneity between the studies when all comparisons were considered ($I^2=83.3\%$, $p<0.001$). Although the association was not statistically significant, analyses evaluating different laboratory specimens indicated that subjects with MetS had a lower cortisol levels in saliva (SMD = -0.18, 95% CI= -0.37 to 0.01), whereas subjects with MetS had a higher cortisol levels in blood serum (SMD = 0.09, 95% CI= -0.04 to 0.23) and urine (SMD = 0.73, 95% CI = -0.40 to 1.86). In the subgroup and meta-regression analyses, a significant difference in cortisol levels was observed according to study design, population base, age, gender, assay type, and study quality.

Conclusions: This systematic review with

meta-analysis do not reveal association between cortisol levels and MetS based on observational studies. The results of a random-effect meta-analysis showed no significant difference in cortisol levels between subjects with MetS and controls without MetS. The present findings should be considered in order to help future studies.

Keywords

Cortisol; Metabolic syndrome; Observational studies; Systematic review; Meta-analysis

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese contemplou a realização de dois estudos. Primeiramente realizou-se um estudo de caso-controle com o objetivo de investigar a relação entre estresse e síndrome metabólica em uma amostra de mulheres trabalhadoras de turnos de uma empresa frigorífica de frango do sul do Brasil. O presente estudo não identificou uma associação significativa entre cortisol ou estresse percebido com a síndrome metabólica. Embora sem significância estatística, as mulheres com síndrome metabólica tenderam a apresentar um menor nível de cortisol salivar e de estresse percebido quando comparado às mulheres sem síndrome metabólica.

O segundo estudo compreendeu a elaboração e execução de uma revisão sistemática com metanálise tendo como objetivo principal revisar e sumarizar a literatura científica sobre a relação entre nível de cortisol e síndrome metabólica. Dentre os principais resultados verificados pelo estudo, não se observou uma evidência para a associação investigada, ou seja, o nível de cortisol não apresentou diferença significativa entre os indivíduos com e sem síndrome metabólica. Contudo, o presente estudo apontou uma possível diferença nos níveis de cortisol, conforme o tipo de material utilizado para a mensuração da concentração de cortisol (sangue, saliva ou urina). Indivíduos com síndrome metabólica apresentaram um menor nível de cortisol salivar, enquanto que um maior nível de cortisol foi verificado ao se mensurar a concentração de cortisol no sangue ou urina.

Os resultados encontrados nos dois estudos foram consistentes, sendo possível concluir que os achados desta tese não corroboram com a hipótese de uma possível relação entre cortisol e síndrome metabólica. Entretanto, os achados encontrados contribuem para o planejamento e desenvolvimento de futuros estudos sobre o tema.

ANEXOS

ANEXO A - Atestado Exame de Qualificação

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS
Reconhecida pela Portaria Ministerial nº 453 de 21/11/83 - D.O.U. de 22/11/83
Unidade de Apoio de Serviços Acadêmicos
Gerência de Registros Acadêmicos

A T E S T A D O

ATESTO, para os devidos fins, conforme consta nos assentamentos da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS, que **ANDERSON DA SILVA GARCÊZ**, aluno do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - nível de Doutorado, realizou o exame de Qualificação do Projeto de Tese intitulado "*Cortisol salivar, estresse percebido e síndrome metabólica em trabalhadores de turnos*", sob orientação da Profª. Drª. Maria Teresa Anselmo Olinto, defendido no dia 16 de agosto de 2016.

ATESTO, ainda, que a banca examinadora foi constituída pela Profª. Drª. Poli Mara Spritzer, pela Profª. Drª. Aline Marcadenti de Oliveira e pela Profª. Drª. Tonantzin Ribeiro Gonçalves.

São Leopoldo, 16 de agosto de 2016.

Eusébio Schneider

Gerente de Registros Acadêmicos

ANEXO B - Carta de Aceite do Artigo Original (Hormone and Metabolic Research)

10/01/2017

ScholarOne Manuscripts

Hormone and Metabolic Research**Decision Letter (HMR-2016-11-0354.R2)****From:** hmr@thieme.de**To:** mtolinto@gmail.com**CC:****Subject:** Hormone and Metabolic Research - Decision on Manuscript ID HMR-2016-11-0354.R2**Body:** 10-Jan-2017

Dear Dr. Olinto,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Salivary cortisol, perceived stress, and metabolic syndrome: a matched case-control study in female shift workers" in its revised form for publication in Hormone and Metabolic Research.

You find your manuscript as well as this decision letter in your Author Center under Manuscripts with Decisions.

Your manuscript will be forwarded to Georg Thieme Publishers. They will prepare your manuscript for online and print publication. Thieme will contact you in the next weeks for further details.

Thank you for your contribution. Also on behalf of the Editors of Hormone and Metabolic Research, we look forward to your continued cooperation with the journal.

Yours sincerely,
Matthias Schott, MD, PhD
Editor-in-Chief
Hormone and Metabolic Research
E-mail: hmr@thieme.de

Date Sent: 10-Jan-2017

ANEXO C - Normas para Publicação (Hormone and Metabolic Research)

Information for Authors

Information for Authors

Hormone and Metabolic Research accepts manuscripts in English in the fields of endocrinology and metabolism from clinical and laboratory research, with a preference for experimental over observational studies. Reports dealing with effects of plant extracts and other chemicals on diabetes and other endocrine functions are not subjects covered by this journal. There is a special focus on manuscripts dealing with pituitary, adrenal, thyroid and bone disorders as well as on diseases of the endocrine pancreas. The manuscripts should not have been published elsewhere and the author must hold the copyright. The aim of the journal is to disseminate new and reliable experimental data from across the field of endocrinology and metabolism to researchers, scientists and doctors worldwide. With this in mind the Editors have agreed to process manuscripts and provide detailed reviews in as short time as possible. Correctly written manuscripts will ensure speedy publication. The Editors reserve the right to accept and reject manuscripts and to make necessary corrections or shortenings, where necessary, after communicating with the author.

These types of manuscripts will be accepted:

- Original Articles (Endocrine Care/Endocrine Research)
- Reviews and Mini Reviews
- Immediate Interest
- Hypotheses
- Commentaries
- Letters to the Editor
- Symposium Proceedings
- Editorials

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted exclusively via online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/hmrr>

Submissions of hardcopy manuscripts will not be accepted. Please refrain from sending manuscripts via e-mail. For submission of all manuscripts, please follow the instructions on the online submission system. Before submission, keep ready full metadata of all manuscripts (title, short running title, authors' names including affiliations and addresses, list of keywords and abstract). The author submitting the manuscript will be corresponding author.

Figures should be uploaded separately as *.tif, *.jpg, *.ppt, *.doc or *.xls files (resolution: colored and black-white bitmaps: 300 dpi; diagrams and line drawings: 600 dpi minimum). Tables should be uploaded in a separate Word file (not as a *.jpg file). The legends to the figure and table including Arabic numerals should be entered in the appropriate fields during the file upload. Please note that figures and tables should not be integrated into the main document, but a list with the legends of the figures and tables should be included here.

For each issue of *Hormone and Metabolic Research* a suitable color figure will be selected from the submitted work to appear as a frontispiece. Authors are responsible for the correctness of the manuscripts and the list of references. Nomenclature should follow the recommendations of the International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC) and the International Union for Biochemistry (IUB). All measurements must be in Systeme International (SI) units.

A. Original Articles

Original papers should deal with investigations and results of high scientific value which have not been published previously.

1. The original papers should not exceed 6 printed pages, i.e. 15 type-written double-spaced manuscript pages of 30 lines of 60 letters each, including references, tables, figures and legends. Please do not use more than one blank space between words and sentences. A maximum of 4 figures and 3 tables is allowed. **Longer manuscripts will be subject to editing and a page charge of € 160 per printed page (including 19% VAT) starting with the seventh printed page.**

2. Preparation of manuscripts

The authors are asked to follow the outline set below:

Page 1: a) title, b) short running title (limit: 40 characters), c) name of the author (no titles or academic grades) and address of the institute(s) where the investigations have been carried out. Should the address of the author at the time of publication differ from the one stated in the paper, the current address should be stated in a footnote, d) complete mailing address of corresponding author including telephone and telefax numbers and e-mail addresses. Page 2: a) an abstract containing not more than 250 words with no abbreviations, b) keywords (3–6 without repeating words in the title).

Page 3 and onwards: a) introduction also indicating the aim of the study, b) materials and methods, c) results: double presentation of data in the form of text, tables or figures should be avoided, d) discussion and conclusions, e) list of references, f) legends of tables and figures. Do not include your acknowledgements in the main document but use the appropriate textbox on the online submission system. They will be included in the manuscript upon acceptance for publication.

3. References

a) *Text*: Citations and references should be numbered consecutively using square brackets in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Please do not number references under alphabetical order of authors. Do not use footnotes and hyperlinks. If authors are mentioned in the text, only the first author should be given followed by "et al." whenever the reference has three or more authors.

Example: "...protein concentrations were determined according to Lowry et al. [12]."

b) *List of References*: References should be given as plain text. Do not use fields in MS Word, as these are difficult to process later. The references should be listed in numbered order according to the sequence they appear in the text. All authors or groups of authors of each publication should be mentioned. The name of the author(s) should be followed by the full title of the paper, name of the journal in which it has been published (abbreviations according to "World Medical Periodicals", published by the World Medical Association), year of publication, volume, first and last page. Abstracts and supplements have to be indicated. Chapters from books have to be cited as follows: author(s), title of chapter, title of book, editor(s), place of publication, publisher, year of publication, first and last page of the chapter.

Examples:

⁹ Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265–275

¹⁰ Kerner W, Pfeiffer EF. The artificial pancreas. In: Samols E (ed). *The endocrine pancreas*. New York: Raven Press, 1991: 441–456

B. Reviews and Mini Reviews

Reviews deal with previous research on a certain topic and serve to summarize current findings on the topic so far. The structure of the review will vary from an original paper according to the nature of the review. Please aim at no more than 20 type-written pages and 100 references. All reviews will be refereed.

C. Immediate Interest

Immediate Interest is a novel section intended for the rapid publication of novel findings and/or of current interest. It replaces Short Communications and Rapid Communications. Articles submitted under this category are projects or reports that should contain new clinical and experimental data or research findings of exceptional importance and interest. They must be of wide general appeal. The manuscript should be accompanied by a brief statement from the author explaining why fast publication is merited. The page limit is set at six printed pages (including tables, figures, and references) and the manuscript will be subjected to an expedited peer-review process. The author guidelines for Immediate Interest are the same as for Original Articles.

continued on inside back cover

*Continuation from inside front cover***D. Hypotheses**

Hypotheses should either formulate a new thesis on the basis of clinical or experimental work or they should challenge a dogma in the field of endocrinology and metabolism. They should line out relations to differing fields of medicine. These papers may contain preliminary data which, taken together with previously published work in the literature, outline speculative, interesting, and novel ways of thinking in a conclusive style. The hypothesis must be testable in future but not so easily that readers wonder why it has not already been done. Hypotheses tend to have the length of approximately 2–3 written pages including 2 figures, the shorter – the better!

E. Commentaries

Commentaries are usually invited. They aim at commenting on subjects with a strong impact upon experimental endocrinology and metabolism.

F. Letters to the Editor

This section has been introduced in order to encourage the authors in a free exchange of ideas. The opinions presented will not necessarily reflect the opinions of the Editors.

G. Symposium Proceedings

Symposium proceedings are usually invited. However, organisers of symposia are encouraged to contact one of the Editors.

Supporting Information

To keep articles as concise and at the same time as informative as possible, authors are encouraged to submit part of their tables and figures as Supporting Information (SI). The following type of data will be published as SI: high-resolution halftone and color illustrations, and tables summarizing data that are not essential but useful to the understanding of an article. Tables and figures provided as SI must be referred to in the manuscript as follows: Table 1S and Figure 1S. SI has to be submitted as a separate file. SI is published on the journal's homepage at: <http://www.thieme-connect.de/products>.

Clinical Trial Registration

All clinical trials considered for publication in *Hormone and Metabolic Research* must be registered in an approved clinical trial database, such as ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov) and the Primary Registries of the WHO Registry Network (please see list on <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>). The authors submitting the manuscripts reporting on clinical trials must have registered the trials before the start of the study, that is, before enrolment of the first patient.

Reproduction of Color Figures

Color figures are automatically reproduced in black and white in print and in color in the online version. Should you want your color figures also to be printed in color, you will be charged € 440 for the first color figure and € 80 for any further figure (including 19% VAT).

Proofs and reprints as PDF file

Galley proofs will be sent to the corresponding author as a PDF file. The corresponding author receives a PDF file of the published article free of charge.

Copyright

The publishers hold the copyright on all material appearing in the Journal. A Copyright Transfer Agreement will be sent to the corresponding author together with the galley proofs. The agreement must be completed and returned to the publishers before the article can be published. **Important:** If you intend to use material

taken from foreign sources (including figures, tables, etc.), please contact the publisher directly to arrange the next steps (hmr@thieme.de).

Editors-in-Chief:

Matthias Schott, MD, PhD
Head, Division for Specific Endocrinology
University Hospital Duesseldorf
Moorenstrasse 5
40225 Duesseldorf, Germany
Phone: (+49) 211-81 17 810
Fax: (+49) 211-81 17 860
E-mail: hmr@thieme.de

Stefan R. Bornstein, MD, PhD
Director and Chair
Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Department of Medicine
Carl Gustav Carus University of Dresden
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden, Germany
Phone: (+49) 351-458-59 55
Fax: (+49) 351-458-63 98
E-mail: stefan.bornstein@uniklinikum-dresden.de

Constantine A. Stratakis, MD, D(med)Sci
Medical Genetics, Pediatrics, Pediatric Endocrinology
Bethesda, MD 20852, USA
Phone/Fax: (+1) 301 315 2178
E-mail: castratakis@verizon.net

Associate Editors:

Hubert Vaudry, MD
European Institute for Peptide Research
Laboratory of Cellular and
Molecular Neuroendocrinology
Inserm U 413; UA CNRS
University of Rouen
76821 Mont-Saint-Aignan, France
Phone: (+33) 235 14 6624
Fax: (+33) 235 14 6946
E-mail: hubert.vaudry@univ-rouen.fr

Derek LeRoith, MD, PhD
Chief of the Division of Endocrinology and Diabetes
Department of Medicine
The Mount Sinai School of Medicine
One Gustave L. Levy Place, Box 1055
Annenberg Building Room 23–66 B
New York, NY 10029-6574, USA
Phone: (+1) 212 241 0160
Fax: (+1) 212 241 4218
E-mail: derek.leroith@mssm.edu

Senior Editor:

Werner A. Scherbaum, MD, PhD
Professor of Medicine
Heinrich-Heine-University
Moorenstrasse 5
40225 Duesseldorf, Germany
Phone: (+49) 211-81 18 502
Fax: (+49) 211-81 18 772
E-mail: hmr@thieme.de

ANEXO D - PRISMA Checklist



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Yes
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Yes
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Yes
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Yes
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Yes
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Yes
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Yes
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Yes
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Yes
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Yes
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Yes
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Yes
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Yes
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Yes



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Yes
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Yes
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Yes
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Yes
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Yes
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Yes
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Yes
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Yes
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Yes
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Yes
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Yes
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Yes
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Yes

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO E- MOOSE Checklist

MOOSE Checklist for Meta-analyses of Observational Studies

Item No	Recommendation	Reported
Reporting of background should include		
1	Problem definition	Yes
2	Hypothesis statement	Yes
3	Description of study outcome(s)	Yes
4	Type of exposure or intervention used	Yes
5	Type of study designs used	Yes
6	Study population	Yes
Reporting of search strategy should include		
7	Qualifications of searchers (eg, librarians and investigators)	Yes
8	Search strategy, including time period included in the synthesis and key words	Yes
9	Effort to include all available studies, including contact with authors	Yes
10	Databases and registries searched	Yes
11	Search software used, name and version, including special features used (eg, explosion)	Yes
12	Use of hand searching (eg, reference lists of obtained articles)	Yes
13	List of citations located and those excluded, including justification	Yes
14	Method of addressing articles published in languages other than English	Yes
15	Method of handling abstracts and unpublished studies	Yes
16	Description of any contact with authors	Yes
Reporting of methods should include		
17	Description of relevance or appropriateness of studies assembled for assessing the hypothesis to be tested	Yes
18	Rationale for the selection and coding of data (eg, sound clinical principles or convenience)	Yes
19	Documentation of how data were classified and coded (eg, multiple raters, blinding and interrater reliability)	Yes
20	Assessment of confounding (eg, comparability of cases and controls in studies where appropriate)	Yes
21	Assessment of study quality, including blinding of quality assessors, stratification or regression on possible predictors of study results	Yes
22	Assessment of heterogeneity	Yes
23	Description of statistical methods (eg, complete description of fixed or random effects models, justification of whether the chosen models account for predictors of study results, dose-response models, or cumulative meta-analysis) in sufficient detail to be replicated	Yes
24	Provision of appropriate tables and graphics	Yes
Reporting of results should include		
25	Graphic summarizing individual study estimates and overall estimate	Yes
26	Table giving descriptive information for each study included	Yes
27	Results of sensitivity testing (eg, subgroup analysis)	Yes
28	Indication of statistical uncertainty of findings	Yes
Reporting of discussion should include		
29	Quantitative assessment of bias (eg, publication bias)	Yes
30	Justification for exclusion (eg, exclusion of non-English language citations)	Yes
31	Assessment of quality of included studies	Yes
Reporting of conclusions should include		
32	Consideration of alternative explanations for observed results	Yes
33	Generalization of the conclusions (ie, appropriate for the data presented and within the domain of the literature review)	Yes
34	Guidelines for future research	Yes
35	Disclosure of funding source	Yes

From: Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al, for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A Proposal for Reporting. *JAMA*. 2000;283(15):2008-2012. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.