



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

IMPLICACIONES DEL TRABAJO NOCTURNO Y/O TRABAJO POR TURNOS SOBRE LA SALUD

*Sergio Ávila Darcia**

RESUMEN:

El sueño juega un papel vital en nuestras vidas, produciendo una gran variedad de perturbaciones a nivel sistémico si el mismo es inadecuado. El trabajo por turnos y el trabajo nocturno conllevan un incremento de cambios tanto a nivel biológico, familiar y social. El sueño es regulado por una serie de interacciones tanto a nivel bioquímico como endocrinológico, las cuales se ven alteradas en este tipo de trabajos. A continuación se presentará una revisión de la fisiología del sueño y los posibles trastornos que pueden experimentar los trabajadores por turnos o trabajadores nocturnos por una privación o mala calidad de este.

PALABRAS CLAVE:

Trabajo Nocturno – Trabajo por Turnos – Sueño – Ritmo Circadiano - Melatonina

ABSTRACT:

Sleep plays a vital role in our lives, producing a variety of systemic perturbations if it is inadequate. Shiftwork and nightwork involve an increase of changes at biological, familiar and social levels. Sleep is regulated by a series of interactions in both biochemical and endocrinological levels, which are altered in this type of works. Below, there is a review of the sleep physiology and the possible conditions that may experience shift workers or night workers due to the deprivation or poor quality of sleep.

KEY WORDS:

Nightwork – Shift Work – Sleep – Circadian Rhythm - Melatonin

INTRODUCCIÓN

Los avances en la investigación sobre el sueño han producido una considerable cantidad de datos en relación con el papel del sueño en todo ámbito de la vida, incluyendo el laboral. A nivel de los trabajadores, el sueño inadecuado conduce a una amplia gama de trastornos de la salud.¹

Los efectos negativos del turno de noche sobre la salud de las personas se dan a distintos niveles. Por una parte se ve alterado el equilibrio biológico, tanto por el desfase de los ritmos corporales como por los cambios en los hábitos alimentarios. También se dan perturbaciones en la vida familiar y social.¹ A largo plazo, la falta de sueño causa

* Médico general. Correo electrónico: sermar13@hotmail.com
Recibido para publicación 5/01/16

Aceptado 22/01/16



incapacidad laboral y jubilación temprana. Por otra parte, el sueño interrumpido aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa en hombres. En referencia a la mortalidad por causas específicas, personas con perturbaciones graves del sueño se puede asociar con una mayor riesgo de suicidio, incluso mayor que la de síntomas depresivos.² Se habla de trabajo a turnos cuando el trabajo es desarrollado por distintos grupos sucesivos, cumpliendo cada uno de ellos una jornada laboral, de manera que se abarca un total de entre 16 y 24 horas de trabajo diarias. Legalmente, se define el trabajo a turnos como “toda forma de organización del trabajo en equipo según la cual los trabajadores ocupan sucesivamente los mismos puestos de trabajo, según un cierto ritmo, continuo o discontinuo, implicando para el trabajador la necesidad de prestar sus servicios en horas diferentes en un período determinado de días o de semanas”.³

Asimismo se considera trabajo nocturno el que tiene lugar “entre las 10 de la noche y las 6 de la mañana” y se considera trabajador nocturno al que “invierte no menos de tres horas de su trabajo diario o al menos una tercera parte de su jornada anual en este tipo de horario.”³

Fisiología y Cronobiología del Sueño

El control del sueño y vigilia va a depender de la modulación del tálamo y de la corteza, principalmente por el tronco encefálico. En el tronco encefálico, está el sistema reticular activador, este sistema tiene porciones activadoras e inhibitoras.⁴

La porción inhibitora está formada por neuronas serotoninérgicas. Estas cuando se activan van a aumentar la disposición de serotonina hacia la corteza. Este sistema está conformado por los núcleos del tallo, la corteza y el tálamo, también hay conexiones descendentes hacia la médula. La activación del núcleo preóptico medial y el área preóptica ventrolateral del hipotálamo conduce a la liberación de GABA que disminuye la actividad de los sistemas de vigilia ascendentes. Algunas citocinas proinflamatorias liberadas por las células inmunes también se han visto aumentadas con la pérdida del sueño, y desempeñan un papel en la promoción del proceso de sueño natural y están asociados con somnolencia excesiva.⁴

En la porción activadora, el principal neurotransmisor que se va a liberar es acetilcolina y es liberado hacia las porciones superiores (corteza) y hacia porciones inferiores (médula espinal). En cuanto a la localización del sistema reticular activador, se dice que está a nivel de puente, bulbo e ingresa un poco al mesencéfalo. El componente excitatorio está ubicado en una posición más rostral y el inhibitorio es más caudal. De toda la zona hay proyecciones difusas hacia tálamo y corteza.⁴

La formación reticular tiene una vía donde se comunica hacia la corteza. Hay una vía ventral y una vía dorsal. La vía ventral incluye el tallo cerebral propiamente, la porción más anterior y la vía dorsal incluye principalmente el tálamo, donde interactúa con alguno de los núcleos de los ganglios basales. El efecto a nivel de la corteza es estimular la actividad cortical, pero esta actividad cortical también va a activar la formación reticular, por lo que se dice que actúa como un sistema de retrocontrol positivo.⁵

Los principales neurotransmisores que actúan en la formación reticular son:⁶

- Noradrenalina, producida en el locus coeruleus
- Acetilcolina, en el núcleo tegmental pedúnculo pontino y en el mesencéfalo basal
- Histamina, en el núcleo tuberomamilar
- Dopamina, en la sustancia nigra y el área tegmental ventral
- Glutamato, que se produce de forma más difusa

A nivel de la porción anterior del hipotálamo hay un grupo de neuronas que se llaman sistema Orexina-Hipocretina. Las orexinas del hipotálamo anterior nos mantienen despiertos ya que estimulan la liberación de noradrenalina,



serotonina, histamina. Se habla entonces de un sistema de flip flop que funciona como un sube y baja, cuando los niveles de estos neurotransmisores están altos, estamos despiertos. Pero estas áreas van a inhibir al área preóptica ventrolateral. Si por el contrario aumenta la actividad del área preóptica ventrolateral se van a inhibir los productores de noradrenalina, serotonina e histamina y vamos a estar dormidos, esto se da gracias al aumento en la producción de Acetilcolina que inhibe las neuronas productoras de monoaminas, por lo que disminuyen las señales que son mandadas al tálamo y corteza, lo que favorece que nos durmamos.⁴

Se cree que la adenosina, sustancia que se va produciendo de forma proporcional a la cantidad de ATP que se consume, es una de las más implicadas en el sueño. Va a actuar sobre receptores A2A y A1. Esta va a actuar principalmente sobre los receptores A2A y va a producir sueño, sin embargo estos receptores se pueden bloquear con cafeína.⁵

El Reloj Biológico

En cuanto a la regulación del sueño, se dice que hay dos componentes: un componente circadiano, donde los seres humanos dormimos más de noche que de día y tiene que ver más que todo con los ciclos de luz-oscuridad, que favorece la producción de algunas hormonas que nos ayudan a dormir como es el caso de la melatonina; pero también se habla de un componente dinámico que tiene que ver con favorecer procesos de regeneración de tejidos, reposición de moléculas intracelulares entre otros. Este es un proceso que se acumula a lo largo del día y cuando llega a cierto nivel hace más probable que nos durmamos.⁶

El sistema de cronometraje circadiano se compone de un reloj auto-sostenido circadiano, situado en el SNC del hipotálamo, así como relojes circadianos en tejidos fuera del SNC. La expresión rítmica de genes reloj durante los ciclos de luz-oscuridad se ha descrito en algunas regiones del cerebro implicadas en la cognición, el afecto y las vías de excitación incluyendo el área prefrontal, corteza parietal y cingulada, amígdala, putamen, núcleo caudado, núcleo accumbens, hipocampo, el área tegmental ventral, y el hipotálamo dorsomedial.⁴

El SNC regula el ritmo circadiano de la hormona melatonina. Una vez secretada por la glándula pineal, la melatonina inicia una cascada de eventos fisiológicos que son promotores del sueño en los seres humanos. La unión de la melatonina a sus receptores en el SNC, reduce las tasas de disparo neuronales y esta es la hipótesis que se ha propuesto de como la melatonina calma la señal de excitación circadianas cerebrales y por lo tanto, promueve el sueño. La melatonina y los agonistas de su receptor también afectan a otros sistemas fisiológicos que promueven el sueño, tales como la reducción de la temperatura corporal central y el aumento del calor periférico. Además, el SNC puede modular la cognición a través del control del ritmo circadiano de la temperatura corporal. El SNC también puede modular la vigilia y el sueño a través de la modulación circadiana de citoquinas inmunes promotoras del sueño.⁵

Las células que producen serotonina y NA se llaman REM off, y están más activas durante la vigilia y el sueño no REM. Las neuronas colinérgicas (REM on), se encuentran más activas durante el sueño REM. En cuanto a las neuronas REM off, están más activas cuando estamos despiertos y son las primeras que se activan cuando empezamos a dormir. Esta van a estar inhibiendo las REM on, entre más tiempo pasen activas, el neurotransmisor que liberan va a inhibirlas. Aproximadamente a los 70 minutos estas neuronas disminuyen su actividad y las REM on, que liberan Acetilcolina se empiezan a activar y estas se encargan de mantener su propia actividad y al mismo tiempo estimulan a las REM off, y ese ciclo se mantiene durante todo el sueño.⁴

Patrones del Sueño

Se dice que los seres humanos debemos dormir alrededor de 7-8 horas al día. Gracias al sueño se dan procesos de regeneración de tejidos, restituciones inmunológicas, procesos como el aprendizaje y memoria se consolidan durante el sueño.⁵



Cuando se duerme se entra primero en sueño no REM y luego en sueño REM. Todo este periodo dura aproximadamente 90 minutos. Los primeros 70-80 min son de sueño no REM y tiene 4 estados y los últimos 10-20 son de sueño REM. Después de cada ciclo hay un periodo que dura aproximadamente 5 min en que casi estamos despiertos y después empieza de nuevo el ciclo. En los adultos el tiempo de sueño REM es menor que el de los niños. Con el paso de los ciclos de sueño, se van a tener periodos 3 y 4 más pequeños y el sueño REM va a ser mayor. Si los periodos de despertar son más largos, vamos a tener un sueño menos reparador.⁶

Durante la etapa de vigilia y la de sueño REM, se registra contracción muscular, mientras que esta es menor durante el sueño no REM. Podemos detectar las sensaciones externas principalmente cuando estamos despiertos, durante el sueño no REM, no se perciben sensaciones externas y cuando estamos en sueño REM, las sensaciones son internamente generadas. EL pensamiento es lógico en el momento en que estamos despiertos, al igual que en el sueño no REM, mientras que en el sueño REM tenemos pensamientos ilógicos.⁷

El patrón de sueño cambia a lo largo de la edad, los niños tienden a dormir más tiempo y ya por ahí de los 20 años el sueño se estabiliza y después de los 60 años, el tiempo de sueño empieza a disminuir. Una persona de 80 años va a pasar más tiempo en la cama pero va a dormir menos, el sueño REM, no se modifica de forma significativa, lo que si disminuye son los estadios más profundos del sueño no REM (3 y 4). Aumenta la latencia de sueño (Se tarda más tiempo en quedarse dormido), aumenta el tiempo en sueño 1 y 2; y también va a aumentar el número de despertares. Disminuye el tiempo total de sueño, la eficacia del sueño, el sueño REM tiende a disminuir, al igual que la latencia del sueño REM (aparece antes).⁶

Alteraciones en el Ciclo de Sueño

Los problemas de sueño son bastante frecuentes entre los trabajadores nocturnos, oscilando entre el 50% y el 66% de trabajadores de turnos rotativos, frente a un escaso y reducido intervalo del 5.2% al 11% de los trabajadores diurnos fijos. Hay constancia de que en el incremento de dichos porcentajes intervienen decisivamente los años de antigüedad en el trabajo nocturno. Estos problemas son mucho mejor identificados por los trabajadores nocturnos cuando éstos se decantan posteriormente por un trabajo diurno fijo, debido a los problemas para conciliar el sueño y despertarse temprano.⁸

En ocasiones los problemas del sueño no obedecen a un desorden patológico determinado, sino que consisten en una pérdida efectiva tanto en la duración como en la calidad del mismo, debido a condicionantes sociales y familiares.⁸

Trastornos del Ciclo Circadiano

El DSM-IV Tr. incluye una referencia al trabajo nocturno en el trastorno del ritmo circadiano, tipo “cambio de turno de trabajo”, situando su prevalencia en un 60%. Este se define como el insomnio que aparece durante las horas que el individuo debería dormir o somnolencia excesiva durante las horas en que debería estar despierto, debido a un turno de trabajo o un cambio repetido del mismo.⁸

El ciclo circadiano endógeno de sueño/vigilia es normal, surgiendo la alteración al producirse un conflicto entre el patrón generado por el sistema circadiano y un nuevo patrón ocasionado por el cambio de turno de trabajo, de diurno a nocturno o viceversa. Los trabajadores sometidos a frecuentes rotaciones en el turno de trabajo son los que presentan mayores problemas, debido a que fuerzan el sueño y la vigilia en función de un ritmo circadiano impropio, lo que dificulta cualquier intento de adaptación. Por otra parte, los trabajadores nocturnos, así como también los que se ven sometidos a frecuentes rotaciones en el turno de trabajo, muestran por lo general una menor duración del sueño y una mayor frecuencia de alteraciones en la continuidad del sueño en comparación con los trabajadores diurnos. Además, también pueden presentar un mayor grado de somnolencia durante el período en que deberían estar despiertos. No



obstante, hay autores que indican una duración del sueño de los trabajadores nocturnos y rotativos superior a la de los trabajadores diurnos.

La desincronización circadiana de este tipo suele acrecentarse por la duración insuficiente del sueño, por diversas exigencias sociales y familiares, y por un amplio elenco de alteraciones ambientales (llamadas telefónicas, ruido ambiental a causa del tráfico diurno, luz, otros) que suelen perturbar los momentos dedicados al descanso.⁸

Lo anterior provoca que se vaya acumulando la fatiga, provocando, a largo plazo, la aparición de un estado de fatiga crónica, que puede considerarse un estado patológico y que produce alteraciones de tipo nervioso, enfermedades digestivas y del aparato circulatorio como se verá más adelante.³

Síndrome del Trabajador nocturno¹

Sus manifestaciones más importantes se pueden clasificar en tres grupos sintomáticos:

- A. Trastornos nerviosos relacionados con la fatiga.
- B. Trastornos del sueño.
- C. Trastornos gastrointestinales y pérdida de apetito.

A. Trastornos nerviosos relacionados con la fatiga

El trabajador nocturno presenta a veces un síndrome muy parecido al síndrome subjetivo común de la fatiga nerviosa que se da en profesiones donde a veces la carga mental es excesiva y el síndrome de fatiga crónica se produce por la ruptura del sincronismo entre el ritmo personal y el ritmo de la necesidad por el trabajo de la empresa. Los síntomas comunes de este síndrome son:

La astenia física, se manifiesta como una sensación de laxitud y abatimiento. La astenia psíquica produce dificultad de hacer esfuerzos intelectuales, con sensación de cabeza vacía, faltas, errores, entre otros. Los trastornos del sueño y del carácter se manifiestan por hiperestesia emocional, irritabilidad con intolerancia a las pequeñas agresiones del medio que conlleva alteración de las relaciones entre los compañeros de trabajo y la familia.

Las dificultades del trabajo y de la vida ordinaria agravan la situación pudiendo aparecer manifestaciones de ansiedad con descargas ansiosas y sintomatología de tipo vegetativo (dolor precordial, epigastralgias, calambres y vértigos.).

B. Trastornos del Sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes, los trabajadores sienten una tendencia al sueño durante el día pero padecen insomnio durante la noche. Esta hipersomnia diurna e insomnia nocturna es característica del síndrome asténico. Se producen por una amputación crónica del sueño paradójico y por una disociación entre los ritmos biológicos y los nuevos sincronizadores ambientales. Las cefaleas occipitales matinales son bastante frecuentes.

El grado de perturbación está condicionado con la edad, el tipo de trabajos, sistemas de turnos, nivel de atención médica, factores del entorno del hogar y el ruido local.

C. Trastornos gastrointestinales y perturbación del apetito

Los trastornos digestivos, tendencia a úlcera, trastornos intestinales y perturbaciones del apetito son muy frecuentes en el trabajador nocturno. Por su frecuencia un 35% se les ha catalogado como "el síndrome dispéptico del trabajo alternado". Estos trastornos están provocados porque de noche la digestión y el metabolismo se hallan en fase de



desactivación, la comida nocturna provoca un trastorno del ritmo circadiano normal de la nutrición.

Es frecuente la ingesta de comidas frías y pesadas, grandes bocadillos, así como el consumo de bebidas alcohólicas, cuando lo correcto sería el consumo de comidas ligeras, calientes y zumo de frutas.

Genes reloj y cáncer

Se ha visto que una desregulación en los genes reloj se relaciona con alteración de la homeostasis y la tumorigénesis. Una disrupción en los ritmos circadianos acelera la progresión de los tumores, y un restablecimiento del mismo mejora el pronóstico⁹.

Algunos de los mecanismos que se han asociado entre los ritmos circadianos y la génesis del cáncer están relacionados con:

Reparación del ADN: Muchos genes implicados en la reparación del ADN también tienen un ritmo circadiano. La reparación de excisión de nucleótidos protege de daño al genoma que puede ser causado por rayos UV y químicos mutagénicos, este muestra un patrón circadiano en ratas; al igual que la reparación de ADN por medio de acetilación de histonas⁹.

Proliferación celular: Las células cancerígenas muestran patrones circadianos distinto a las normales, y en cáncer de mama se ha visto que la menor expresión de los genes Per 1 favorece la proliferación de las células cancerígenas, ya que Per1 tiene funciones inhibitorias⁹.

También las alteraciones epigenéticas (por ejemplo la inactivación epigenética de Bmal1 vía islas CpG en los promotores, contribuye con el desarrollo de malignidades hematológicas, linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica aguda) el ambiente y el estrés a través de receptores de glucocorticoides se han asociado con desregulación de ritmo circadiano y de los genes reloj. Además de esto, las alteraciones en el ritmo circadiano también promueven la proliferación de fibroblastos y endotelio y favorecen el estrés oxidativo, factores que contribuyen a la metástasis y la angiogénesis⁹.

La luz nocturna altera la secreción de melatonina, lo que altera el ritmo circadiano, además también disminuye la relación melatonina/Cortisol. Todo lo anterior establece vínculo entre el sistema nervioso, endocrino e inmune. Entre las funciones de la melatonina se encuentran la disminución de la actividad catalítica y la disminución de la activación de metaloproteinasas, y es un factor protector contra el daño en el ADN, inhibe las señales de las células tumorales y reduce la actividad metabólica de estas⁹.

Las asociaciones entre cáncer y ritmo circadiano se han hecho principalmente con niveles de melatonina, sin embargo intervienen muchos más factores.

- **Cáncer de mama:** Una expresión disminuida de los genes Per1 y 2 se ha observado en cáncer esporádico y familiar cuando se compara contra tejido mamario normal. Per 1 es menor aún entre la forma familiar y la esporádica. La metilación de los promotores de Per1 y 2 se ha asociado a mayor sobrevivencia de las células cancerígenas en cáncer de seno⁹. Variaciones estructurales en NPAS2 (neuronal PAS domain protein 2) también se ha asociado con aumento del desarrollo de cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes¹⁰.
- **Cáncer de próstata:** Polimorfismos de nucleótidos simples en genes circadianos centrales se han relacionado con riesgo de cáncer de próstata¹⁰.
- **Cáncer de ovario:** En un estudio de cohortes retrospectivo por 20 años con un total de 181 548 mujeres no se observó aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres con trabajos durante la noche. Sin embargo, se



señala la posible relación que hay por la disminución de melatonina¹¹.

- Cáncer de piel: alguna literatura reporta que trabajar 10 años o más durante turnos rotativos nocturnos se asocia con una disminución de riesgo del 14% en cáncer de piel, y esta asociación es mayor en melanoma cutáneo con una reducción de 44%, esto se observó en el estudio de Nurses's Health Study de 1988 a 2006¹².
- Cáncer colo-rectal: En el Nurses's Health Study en el periodo 1988-1998 se vio que trabajar al menos 3 noches por mes durante 15 o más años incrementaba el cáncer de colo-rectal en mujeres¹³.

Alteraciones en el sistema cardiovascular

En personas con aumento de cortisol por las noches se podrían encontrar signos y síntomas de hipercortisolemia y que también forman parte del síndrome metabólico: obesidad central, dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión, y un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones cardiovasculares (14).

Pueden existir muchas variables de confusión con respecto a los trabajadores de turnos irregulares, pues estos están expuestos a consumo de bebidas estimulantes, mayor consumo de tabaco y alcohol (15). Factores como la obesidad confieren riesgo también para síndrome de apnea obstructiva del sueño, que también aumenta el riesgo cardiovascular, ya que la fragmentación del sueño y los episodios de hipoxia crónica elevan catecolaminas y favorecen la producción de radicales libres y vasoespasmo¹⁵.

Alteraciones mentales

Se observan alteraciones tanto a nivel cognitivo como afectivo.

Las funciones cognitivas varían a lo largo de las 24 horas del día dependiendo de la inercia del sueño, la conducción homeostática del mismo y la regulación circadiana. Cuando ocurre una distorsión circadiana, inducida por turnos de noche por ejemplo, se ha reportado una desincronía entre los genes Clock en el S.N.C. y los tejidos periféricos. Esta desincronía se ha visto implicada en alteraciones de la estructura de la corteza prefrontal que resulta en modificaciones de la función cognitiva. Entre los aspectos cognitivos que se pueden ver alterados se encuentran: la alerta, la vigilia, velocidad cognitiva, somnolencia y capacidad de conducir¹⁶.

Además con la alteración del ritmo circadiano se han relacionado la aparición de mayor incidencia de trastornos depresivos y ansiosos¹⁷.

CONCLUSIONES

El sueño tiene un rol importante en nuestras vidas. Los trabajadores por turnos y trabajadores nocturnos se ven expuestos a alteraciones en este aspecto de la vida lo que conlleva alteraciones a otros niveles tanto en la esfera biológica, psicológica y social. Un número nada despreciable de trabajadores bajo estas modalidades presentan cambios tanto a nivel físico, cognitivo, cardiovascular e incluso asociaciones con riesgo aumentado de algunos tipos de cáncer debido a la falta o pobre calidad del sueño.



Bibliografía

1. Úbeda, R. (1989). *Trabajo a turnos: efectos médico patológicos: Norma Técnica de Prevención 260*. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España. España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo.
2. Takahashi, M. (2012). *Prioritizing sleep for healthy work schedules*. Nagao, Japan: *Takahashi Journal of Physiological Anthropology*, 31.
3. Nogareda, C. y Nogareda, S. (1997). *Trabajo a turnos y nocturno: aspectos organizativos (Norma Técnica de Prevención 455)*. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo.
4. Wright, K., Lowry, Ch. & LeBourgeois, M. (2012). *Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans*. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 50, 5.
5. Markov, D. & Goldman, M. (2006). Normal Sleep and Circadian Rhythms: Neurobiologic Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin N Am*, 29, 841–85,
6. Boron , W. F. & Boulpaep, E. L. (2009). *Medical Physiology: A cellular and molecular approach*, (2º ed). Philadelphia, USA: Sauders and Elsevier.
7. Wickboldt, A., et al. (2012). *Sleep Physiology, Abnormal States, and Therapeutic Interventions*. *The Ochsner Journal*, 12, 122–134.
8. Sánchez, J. (2004). *Análisis de los efectos de la nocturnidad laboral permanente y de la rotación de turnos en el bienestar, la satisfacción familiar y el rendimiento perceptivo- visual de los trabajadores*. Facultad de Psicología, Universidad de las Islas de Baleares, 8469008269.
9. Savvidis, C. & Koutsilieris, M. (2012, Dec 6). Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med*, 18, 1249-60.
10. Costa, G., Haus, E. & Stevens, R. (2010). Shift work and cancer – considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health*, 36(2), 163- 179.
11. Poole, E., Schernhammer, E. & Tworoger, S. (2011) *Rotating night shift work and risk of ovarian cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers* May, 20(5), 934–938.
12. Schernhammer, E., et al. (2011). *Rotating Night Shifts and Risk of Skin Cancer in the Nurses' Health Study*. *J Natl Cancer Inst*, 103 (7), 602-606.
13. Shernhammer, E., et al. (2003). Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 95(11), 825-828.
14. Kino, T. & Chrousos, G. (2011). Circadian CLOCK-mediated Regulation of Target-tissue Sensitivity to Glucocorticoids: Implications for Cardiometabolic. *Pediatric Adrenal Diseases*. *Endocr Dev*. Basel, Karger, 20, 116–126.
15. De Castro, C. & Mazzilli, F. (2004) *What happens to the body when one works at night?* *Cad. Saúde Pública*, 20, 6, 1739-1745.



16. Wright, K., Lowry, C. & LeBourgeois, M. (2012). Circadian and wakefulness-sleep modulation of cognition in humans. *Front Mol Neurosci*, 5, 50.
17. Bara, A. & Arber, S. (2009). *Working shifts and mental health – findings from the British Household Panel Survey (1995–2005)*. *Scand J Work Environ Health*, 35(5), 361- 367.