

Ritmo Circadiano sob influência da Dor: uma abordagem baseada em Simulação Multiagente

Stefânia da Silveira Glaeser¹, Angélica Theis dos Santos¹,
Adriano De Cezaro¹, Diana Francisca Adamatti¹

¹Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional (PPGMC)
Universidade Federal do Rio Grande (FURG)
Caixa Postal 474 – 96.203.900 – Rio Grande – RS – Brasil

{stefaniaglaeser, theisangelica}@gmail.com

{adrianodecezaro, dianaadamatti}@furg.br

Abstract. *The human body has endogenous biological rhythms, among them we have the circadian rhythm, with a cycle of 24 hours that regulates several important functions of the human body. In this study, we describe the concepts of circadian rhythm influenced by pain, using ordinary differential equations and multiagent simulation, in order to obtain a model of agents, that can describe the influence of pain on the circadian rhythm.*

Resumo. *O corpo humano possui ritmos biológicos endógenos, dentre estes temos o ritmo circadiano, com um ciclo de 24 horas que regula diversas funções importantes do corpo humano. Neste estudo, descrevemos os conceitos de ritmo circadiano influenciado pela dor, utilizando equações diferenciais ordinárias e simulação multiagente, a fim de obter um modelo de agentes, que possa descrever a influência da dor no ritmo circadiano.*

1. Introdução

Os seres vivos possuem ritmos biológicos que governam as suas atividades inconscientes. O ritmo circadiano é um ritmo biológico com um ciclo aproximado de 24 horas. Este ritmo pode ser influenciado por fatores externos, tais como dor, luz do dia, temperatura e viagem [Glaeser 2016].

A dor é um dos componentes essenciais de defesa do organismo [da Silva and Pinto 2011]. Para pacientes hospitalizados, a dor é um importante fator que compromete a sincronização do ritmo circadiano.

A simulação multiagente é muito utilizada para simulações com dados reais, através de modelagem por agentes. A simulação caracteriza-se pela existência de agentes que trabalham unidos, com o propósito de alcançar um objetivo.

Desta maneira, o objetivo desse trabalho consiste em analisar como se comporta o ritmo circadiano sob influência externa da dor. Portanto, acrescentaremos a dor na modelagem de Skeldon [Skeldon et al. 2014] e simularemos por meio de simulação multiagentes alguns dados obtidos em uma breve pesquisa, a fim de analisar a veracidade das alterações no modelo, e, de maneira mais ampla, gerar procedimentos médicos futuros.

O presente artigo está dividido em quatro seções: na primeira seção apresentamos uma introdução do trabalho, na segunda seção são conceituados ritmo circadiano, ritmo

homeostático, a dor, o modelo matemático, simulação multiagente, Netlogo e simulação de Skeldon. Na terceira seção abordamos o modelo de simulação utilizado para este estudo, com os resultados obtidos e, finalmente, no último capítulo, são caracterizadas as discussões e as considerações finais.

2. Referencial teórico

2.1. Ritmos e Ciclos Biológicos

Os ritmos ou ciclos biológicos são mecanismos capazes de conferir ritmicidade comportamentais do organismo. De forma imperceptível eles regulam a maioria das atividades do ser humano. Eles podem ser divididos em dois grandes grupos: o ritmo circadiano e o ritmo homeostático.

2.1.1. Ritmo Circadiano

O ritmo circadiano regula os ritmos materiais e psicológicos do ser humano, sendo controlado por um marca-passo localizado no cérebro [Glaeser 2016]. Este ritmo pode ser influenciado por diversos fatores, tanto externos como internos.

O relógio que monitora o ciclo de atividades do corpo humano localiza-se, especificamente, no núcleo supraquiasmático. Esse núcleo é conectado a outras partes do cérebro e assim funciona como um marca-passo que regula o ritmo [Chiesa 2005].

Portanto, é fundamental a sincronização do ritmo circadiano, visto que alterações no ritmo circadiano podem causar desajustes em diversas funções importantes do corpo humano.

2.1.2. Ritmo Homeostático

O ritmo homeostático (pressão do sono) é a pressão decorrente do sono acumulado durante o dia e que diminui durante a noite.

A falta de sono provoca prejuízos substanciais no desempenho físico e no cognitivo. As tarefas cognitivas complexas e as com componente substancial de vigilância sofrem redução da eficiência do processamento cognitivo devido à privação de sono [Ellenbogen 2005, Horne et al. 1983]. Do mesmo modo, o excesso de sono afeta a eficiência destas tarefas.

2.1.3. Dor

A dor pode ser definida como uma experiência subjetiva que pode estar associada a uma lesão real ou potencial nos tecidos, podendo ser descrita tanto em termos destas lesões quanto por ambas as características [da Silva and Pinto 2011].

A qualidade do sono é influenciada diretamente pela dor, afetando a sincronização do ritmo circadiano.

2.2. Modelo Matemático

O modelo utilizado como embasamento na implementação da dor no código de Skeldon [Skeldon 2014], da Academia do Sono, foi o modelo apresentado por Glaeser [Glaeser 2016].

A modelagem do ritmo circadiano consiste no acréscimo da dor na modelagem de Strogatz [Strogatz 2013]. Um dos casos estudados na modelagem, ilustrados pela Figura 1, ocorre pelo acoplamento de três osciladores não lineares.

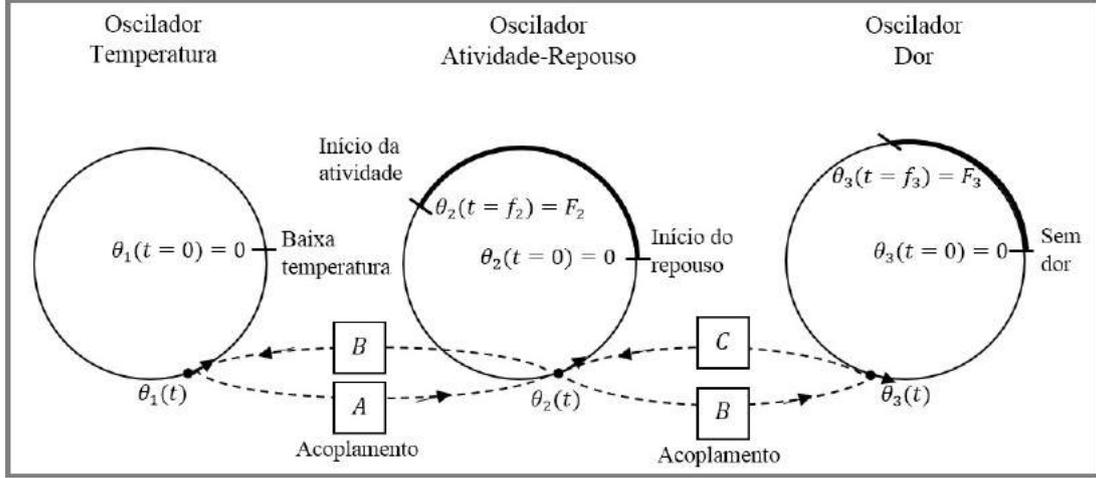


Figura 1. Modelo Ritmo Circadiano

Cada oscilador conduz um ciclo biológico, o primeiro conduz o ciclo da temperatura corporal, o segundo é o ciclo da atividade-repouso e o terceiro é o ciclo da dor. As equações dinâmicas do modelo de fase são dadas pelas equações (1), (2), (3) e (4).

$$\dot{\theta}_1(t) = \omega_1 - B \cos(2\pi(\theta_2(t) - \theta_1(t))) \quad (1)$$

$$\dot{\theta}_2(t) = \omega_2 + A \cos(2\pi(\theta_1(t) - \theta_2(t))) \quad (2)$$

$$\dot{\Theta}_{12}(t) = \Omega_1 - C \cos(2\pi(\theta_3(t) - \Theta_{12}(t))) \quad (3)$$

$$\dot{\theta}_3(t) = \omega_3 + D_1 \cos(2\pi(\Theta_{12}(t) - \theta_3(t))), \quad (4)$$

onde $\omega_1, \omega_2, \omega_3$ e Ω_1 são as frequências intrínsecas e os parâmetros A, B, C e D_1 são as forças de acoplamento, que determinam o quanto um dos osciladores influencia no outro.

Notemos que o oscilador Θ_{12} é um meio utilizado para resolver o problema, ou seja, precisamos considerar dois osciladores como sendo um oscilador principal.

Assim, consideremos as diferenças de fase dadas pelas equações (5) e (6).

$$\psi_1(t) = \theta_1(t) - \theta_2(t) \quad (5)$$

$$\psi_2(t) = \Theta_{12}(t) - \theta_3(t). \quad (6)$$

Derivando as equações (5) e (6) em relação a t e subtraindo as equações de (1) a (4), temos as equações (7) e (8).

$$\dot{\psi}_1(t) = \Omega_1 - D_1 \cos(2\pi\psi_1(t)) \quad (7)$$

$$\dot{\psi}_2(t) = \Omega_2 - D_2 \cos(2\pi\psi_2(t)) \quad (8)$$

onde

$$\begin{cases} \Omega_1 = \omega_1 - \omega_2 \\ D_1 = A + B \\ \Omega_2 = \Omega_1 - \omega_3 = \omega_1 - \omega_2 - \omega_3 \\ D_2 = D_1 + C = A + B + C. \end{cases}$$

Em que Ω_1 é a diferença das frequências intrínsecas no oscilador principal, D_1 é o acoplamento total neste oscilador, Ω_2 é a diferença das frequências intrínsecas entre o oscilador principal e o oscilador $\theta_3(t)$ e D_2 é o acoplamento total deste sistema.

O sistema pode ser sincronizado ou dessincronizado. A sincronização no sistema total ocorre quando $D_1 > |\Omega_1|$ e $D_2 > |\Omega_2|$. Então assumimos que

$$k_1 = \left| \frac{D_1}{\Omega_1} \right| > 1 \quad \text{e} \quad k_2 = \left| \frac{D_2}{\Omega_2} \right| > 1.$$

O problema pode ser facilmente resolvido de forma analítica, cuja solução do sistema definido pelas equações (1) a (4) sincronizado é dado pelas equações (9), (10), (11) e (12).

$$\theta_1(t) = \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) t \quad (9)$$

$$\theta_2(t) = \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) t + \left(\frac{A\omega_1 + B\omega_2}{A + B} \right) f_2 - F_2 \quad (10)$$

$$\Theta_{12}(t) = \left(\frac{(A + B)(\omega_1 - \omega_2) + C\omega_3}{A + B + C} \right) t \quad (11)$$

$$\begin{aligned} \theta_3(t) = & \left(\frac{(A + B)(\omega_1 - \omega_2) + C\omega_3}{A + B + C} \right) t \\ & + \left(\frac{(A + B)(\omega_1 - \omega_2) + C\omega_3}{A + B + C} \right) f_3 - F_3. \end{aligned} \quad (12)$$

Para a dessincronização no sistema total assumos que

$$k_1 = \left| \frac{D_1}{\Omega_1} \right| < 1 \quad \text{e} \quad k_2 = \left| \frac{D_2}{\Omega_2} \right| < 1.$$

Também de forma analítica, considerando algumas restrições, a solução do sistema formado pelas equações (1) a (4) dessincronizado, com $B = C = 0$, é apresentado pelas equações (13), (14), (15) e (16).

$$\theta_1(t) = \lambda_1 t \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \theta_2(t) = & \lambda_1 t - \frac{1}{\pi} \arctan \left(\left(\sqrt{\frac{1 - k_1}{1 + k_1}} \right) \right. \\ & \left. \tan \left((\Omega_1 t + D_1(0)) (\pi \sqrt{1 - k_1^2}) \right) \right) \end{aligned} \quad (14)$$

$$\Theta_{12}(t) = \lambda_2 t \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \theta_3(t) = & \lambda_2 t - \frac{1}{\pi} \arctan \left(\left(\sqrt{\frac{1 - k_2}{1 + k_2}} \right) \right. \\ & \left. \tan \left((\Omega_2 t + D_2(0)) (\pi \sqrt{1 - k_2^2}) \right) \right). \end{aligned} \quad (16)$$

Outros dois casos podem ser considerados: o oscilador principal apresenta características de sincronização, mas o sistema total é dessincronizado, cujas soluções são as equações (9), (10), (15) e (16), com $C = 0$; o oscilador principal apresenta características de dessincronizado, mas o sistema total é sincronizado, cujas soluções são as equações (11), (12), (13) e (14), com $B = 0$.

2.3. Simulação Multiagente

A área de Simulação Multiagente interessa-se pelo estudo de agentes autônomos. Os agentes são denominados como entidades ativas. Todo o conjunto de agente forma a sociedade de agentes [Miiller 1990, Antoine et al. 1992]. Em outras palavras, os agentes tem existência própria que independe da existência de outros agentes.

Cada agente possui um conjunto de capacidades comportamentais que definem sua competência. A Simulação Multiagente é uma concepção do sistema, onde os agentes e suas interações de organização de sociedade são concebidas independente de um problema a ser resolvido pela sociedade [Alvares 1997].

2.3.1. Netlogo

O Netlogo [Wilensky 1999] é um software gratuito de fácil acesso e implementação. Através dele podemos desenvolver simulações e fazer posteriores considerações.

A interface do programa apresenta itens como “Info”, que traz as informações sobre o modelo apresentado, e “Code” que traz o código de programação.

Na programação em NetLogo a linguagem utilizada é a *LOGO*. Esta ferramenta é completa, permite implementar vários agentes, fazer movimentações e comunicação. A interface gráfica é fácil de ser criada, inicializando pelas variáveis, definindo os gráficos para representação dos dados em tempo real.

2.3.2. Simulação de Skeldon

A Academia do Sono da Universidade de Surrey, através de Skeldon [Skeldon 2014], criou um código utilizando o programa NetLogo, intitulado “*Are you listening to your body clock?*”, que a partir do preenchimento de informações de uma pessoa, como idade e horário de dormir e acordar, obtém-se um gráfico descrevendo o ritmo circadiano desta pessoa.

Muitos modelos do ritmo circadiano vem sendo estudados. Um destes modelos é o modelo dos dois processos de Daan [Daan et al. 1984] que consiste em relacionar o ritmo circadiano a pressão do sono. De um modo geral, quanto maior for o tempo de vigília, maior é a pressão do sono, que logo diminuirá no período de repouso.

Desta forma, nossa proposta consiste em estudar as propriedades da implementação do código, entre eles os valores estipulados aos parâmetros, as variáveis e equações utilizadas no modelo e assim acrescentar a influência externa da dor na modelagem do código.

3. Simulação do Ritmo Circadiano

Acrescentamos a dor no código da Academia do Sono (Figura 2) utilizando os estudos de Glaeser [Glaeser 2016] e assim, a fim de analisar as alterações no código do programa

NetLogo entrevistamos um jovem de 24 anos que apresentou variações de dor no período de estudo. O jovem foi questionado por informações de 28 dias, que serão agrupadas a quatro análises de 7 dias.



Figura 2. Programa com influência da dor.

A Figura 3 descreve a primeira semana de observação deste jovem. Neste período o relógio biológico estava “ligado”, ou seja, o que definiu a característica do ritmo circadiano obedeceu diretamente ao núcleo supraquiasmático do cérebro, portanto, não houve nem um fator externo ou interno que interviu na sincronização do ritmo circadiano, nem mesmo a dor.

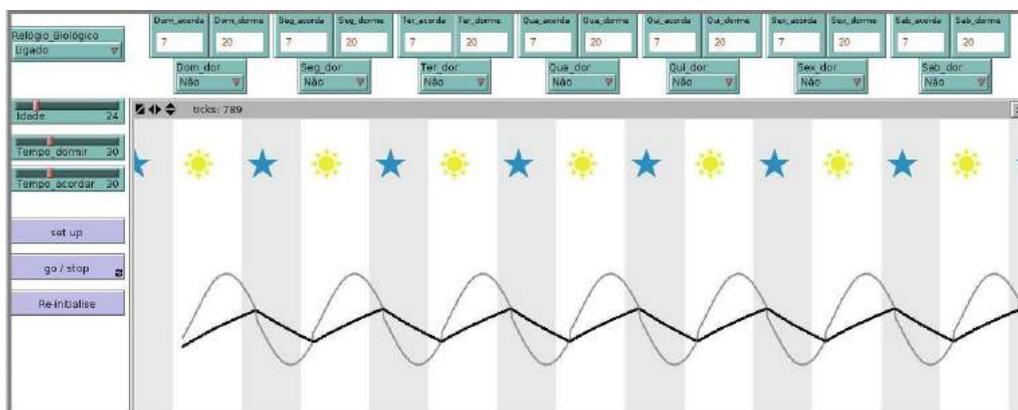


Figura 3. Primeira Semana

Pela Figura 3, notemos que os espaços referentes aos horários diários de acordar e dormir foram definidos como os horários em que amanhece e anoitece, respectivamente, isto para melhor visualizarmos os períodos diurno e noturno, mesmo porque se o relógio biológico estiver “ligado” tais horários não influenciam no ritmo circadiano. Portanto, os momentos em que o entrevistado adormeceu e acordou são determinados pelo encontro das duas curvas.

As informações de quanto tempo é necessário para dormir e acordar, ou seja, a pressão do sono é de 30 minutos em ambos, segundo o jovem.

Observemos também que a curva cinza descreve o ritmo circadiano, ela oscila de cima para baixo de forma quase regular. A curva preta descreve a pressão do sono que

aumenta quando a pessoa está acordada e diminui quando a pessoa está dormindo.

Na segunda semana de observação o jovem não apresentou evidências de dor, porém em dois dias da semana, sábado e domingo, não dormiu e acordou no mesmo horário dos demais dias. Como podemos ver pela Figura 4, o relógio biológico está como “desligad”, de segunda a sexta acordou às 8 horas e adormeceu às 24 horas, no sábado e domingo acordou às 10 horas e adormeceu à 1 hora. Observamos aqui que no espaço para preencher 1 hora aparece 25 horas, isto porque se fosse 1 hora o programa entenderia como 1 hora do mesmo dia e não do dia seguinte.

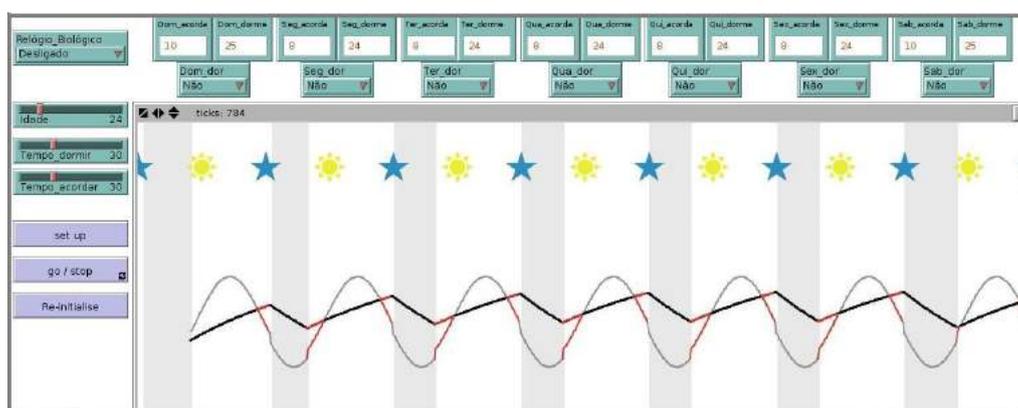


Figura 4. Segunda Semana

Notemos pela Figura 4 que os momentos em que o entrevistado adormece e acorda são determinados pelas partes cinzas e brancas da imagem. Vejamos também que neste gráfico temos partes vermelhas ao longo das curvas, estas correspondem às vezes em que o relógio do corpo está lhe dizendo que você realmente quer estar dormindo, mas está acordado, portanto mesmo dormindo 8 horas ou mais diárias, pela idade, há uma “falta” de sono. Mesmo assim conseguimos visualizar a sincronização do sistema.

Na terceira semana de observação, apresentado pela Figura 5, o jovem declarou evidências de dor na segunda, terça e sexta-feira. Em função da dor, os horários de adormecer e acordar foram evidentemente afetados, assim como o número de vezes. Desta forma, optamos por não alterar os horários de adormecer e acordar, isto para melhor visualizarmos a ritmicidade dos bio ritmos como também por não podermos descrever claramente os horários e número de vezes que ele adormeceu e acordou. Outro fator que foi alterado pela presença da dor foi o tempo necessário para dormir e acordar, agora sendo de 60 minutos ambos.

Ainda pela Figura 5, podemos notar que o relógio biológico está como “desligado” devido as evidências de dor. Em outras palavras, acreditamos que a dor é um fator que influencia diretamente no ritmo circadiano.

Novamente vimos partes em vermelho em ambas as curva, a diferença aqui é que estas partes surgem no período noturno, ou seja, antes o jovem queria estar dormindo mas estava acordado, neste momento ele deveria estar dormindo, pois o comando vindo do núcleo supraquiasmático do cérebro diz que o ritmo circadiano está em momento de descanso. Além disso, podemos ver partes em amarelo na curva do ritmo circadiano, estas correspondem às vezes em que o relógio biológico do corpo está dizendo que a pessoa

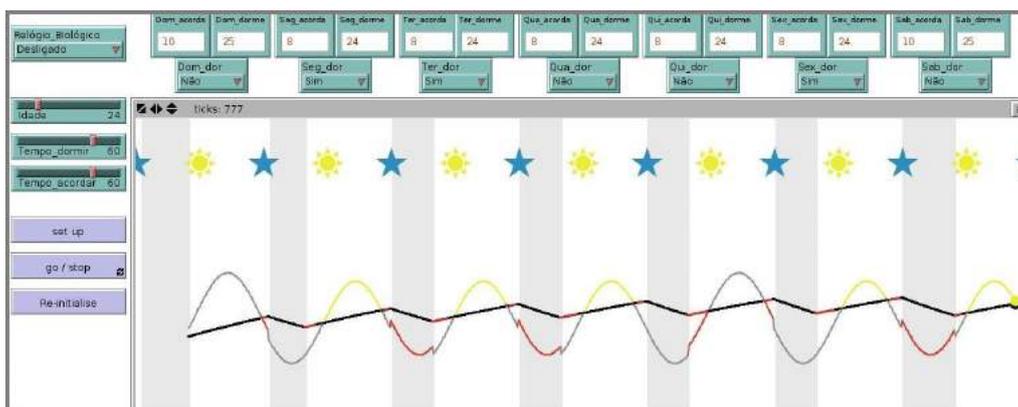


Figura 5. Terceira Semana

deve estar acordada, e ainda assim ela está tentando dormir, observe que estas partes referem-se ao momento diurno. Portanto, nos dias em que há evidências de dor o ritmo circadiano não apresenta características de sincronização.

Por fim, ainda analisando a terceira semana de pesquisa, notemos que na quarta feira não há evidências de dor, porém na parte diurna deste dia a pessoa está acordada e mesmo assim tenta dormir, isto ocorre pois é necessário um período para o sistema voltar a sincronização.

A quarta e última semana de observação foi a que mais ocorreu evidências de dor, isto é, em todos os dias. Assim, seguindo as mesmas ideias da terceira semana podemos observar o gráfico que descreve o ritmo circadiano do entrevistado pela Figura 6.

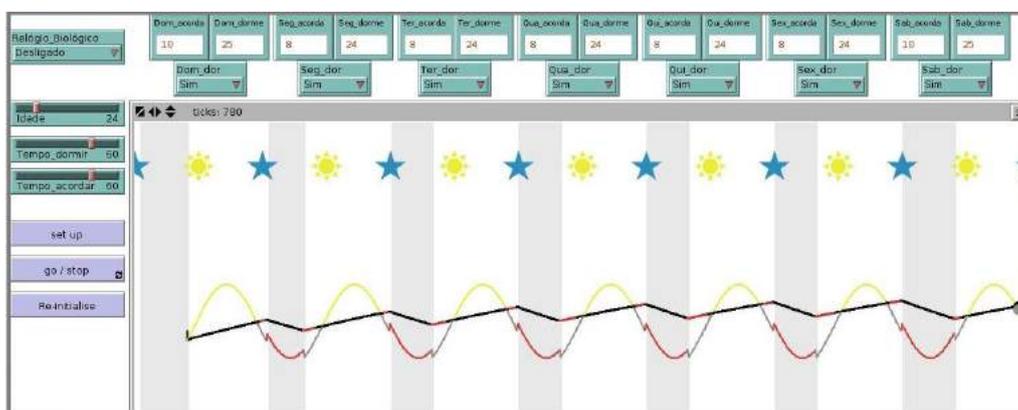


Figura 6. Quarta Semana

Observamos pela Figura 6 que em todas as noites o jovem deveria estar dormindo mas está acordado e que, em todos os dias, mesmo acordado ele está tentando dormir. Logo não há uma sincronização no sistema dos bio ritmos.

Deste modo, podemos observar que nos dias em que não houve evidências de dor, com o relógio biológico influenciando diretamente no ritmo circadiano ou não, o sistema apresentou características de sincronização e nos dias que houve evidências de dor a sistema apresentou características de dessincronização. Ainda, podemos observar que as alterações feitas no código só interferem no sistema se houver dor, assim não

afetamos na veracidade do programa original.

4. Conclusões

O valor biológico do ritmo circadiano é de fundamental importância a qualquer ser vivo. Todos os seres estão determinados a dormir em algum momento do período de 24 horas, seja no período matutino ou vespertino.

O Netlogo, um ambiente de simulação com multiagente, é uma ferramenta interdisciplinar. A utilização do mesmo permite uma aprendizagem facilitada visualizando em tempo real o ritmo circadiano, que pode ser influenciado por diversos fatores. A dor é um destes fatores, pois afeta diretamente no sono.

Propomos um método de acrescentar a dor na modelagem do ritmo circadiano no programa NetLogo. A análise realizada com a pesquisa nos possibilitou verificar a eficácia do método proposto. A inserção da dor no ritmo circadiano, por meio de simulação multiagente permitiu uma melhor compreensão de como a dor afeta o sono e, conseqüentemente na sincronização do ritmo circadiano. Como trabalho futuro pretendemos inserir outros fatores que afetam diretamente o ritmo circadiano, e assim analisar a eficiência em relação ao período de trabalho.

Muitos estudos precisam ser aprofundados ainda, mas já podemos observar que a área computacional e matemática estão presentes junto a área medica, uma auxiliando a outra na compreensão dos fatores que interferem o ritmo circadiano.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Federal do Rio Grande (FURG), ao Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional (PPGMC) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES) pelo espaço e apoio cedidos.

Referências

- Alvares, L. (1997). Introdução aos sistemas multiagentes. In *Anais da Jornada da Atualização de Informática, SBC*.
- Antoine, J., Baujard, O., Boisser, O., Caillot, B., Chaillot, M., Demazeau, Y., Pesty, S., Sichman, J., Stefanini, M., and Ziebelin, D. (1992). Vers une taxinomie du vocabulaire pour les systemes multi-agents. *JOURNÉE SYSTÈMES MULTI-AGENTS*. Nancy.
- Chiesa, J. J. (2005). *Patrones Del Ritmo De Actividad Motora Como Expresión De La Plasticidad Del Sistema Circadiano*. PhD thesis, Universitat de Barcelona.
- da Silva, J. A. and Pinto, N. (2011). A dor como um problema psicofísico. *Rev. Dor. São Paulo*, 12(2):138–51.
- Daan, S., Beersma, D., and Borbély, A. A. (1984). Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(2):R161–R183.
- Ellenbogen, J. M. (2005). Cognitive benefits of sleep and their loss due to sleep deprivation. *Neurology*, 64(7):E25–E27.
- Glaeser, S. S. (2016). Modelagem de sistemas biológicos: Ritmo circadiano. Master's thesis, Universidade Federal do Rio Grande.

- Horne, J., Anderson, N., and Wilkinson, R. (1983). Effects of sleep deprivation on signal detection measures of vigilance: implications for sleep function. *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine*.
- Miiller, Y. (1990). Decentralized artificial intelligence. *Decentralised AI*, pages 3–13.
- Skeldon, A. (2014). Are you listening to your body clock? (<http://personal.maths.surrey.ac.uk/st/a.skeldon/sleep.html>). *Surrey Sleep Research Center. University of Surrey*.
- Skeldon, A. C., Dijk, D.-J., and Derks, G. (2014). Mathematical models for sleep-wake dynamics: comparison of the two-process model and a mutual inhibition neuronal model. *PloS one*, 9(8):e103877.
- Strogatz, S. H. (2013). *The mathematical structure of the human sleep-wake cycle*, volume 69. Springer Science & Business Media.
- Wilensky, U. (1999). Netlogo.(ccl. northwestern. edu/netlogo). *Center for Connected Learning and Computer Based Modeling, Northwestern University*.