

A influência da dor no ritmo circadiano com base em modelo matemático, estatístico e sistema multiagente

Angélica T. Santos¹, Catia M. Machado¹, Diana F. 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

{theisangelica, catiamachado, dianaadamatti}@furg.br

Abstract. *The circadian rhythm controls the unconscious activities of living beings through the clock biological. External influences, such as pain, depression, anxiety, obesity, elevated body temperature and hormones can cause dysfunction in the synchronization and desynchronization of the circadian rhythm. In this context, it is proposed to present the parameters developed for mathematical, computational and statistical modeling that describe the circadian rhythm based on pain. For such modeling, a questionnaire, data collection and parameterization of the variables were carried out. Results show how the pain variable directly influences the quality of sleep, as well as the development of daily activities.*

Resumo. *O ritmo circadiano comanda as atividades inconscientes dos seres vivos através do relógio biológico. Influências externas, como a dor, depressão, ansiedade, obesidade, temperatura corporal elevada e hormônios podem causar disfunção na sincronização e dessincronização do ritmo circadiano. Nesse contexto, é proposto apresentar os parâmetros desenvolvidos para modelagem matemática, computacional e estatística que descrevem o ritmo circadiano com base na dor. Para tal modelagem, foi realizado um questionário, coleta de dados e parametrização das variáveis. Resultados mostram como a variável dor influencia diretamente na qualidade do sono, bem como no desenvolvimento das atividades do cotidiano.*

1. Introdução

A cronobiologia (crono = tempo, bio = vida, logia = estudo) é a área da Biologia que estuda o relógio biológico dos seres vivos. O relógio biológico de cada pessoa é sincronizado conforme suas atividades decorrentes do dia. Assim, a marcação horária interna eventualmente é precisa. Para que haja a regulação interna, é necessário que os mecanismos que permitem a sincronização sejam ajustados. Essa sincronização é realizada pelo fenômeno de ajuste, chamado de “arrastamento”, que comanda o ajuste onde denominado “zeitgeber”, atuando como sincronizador do relógio biológico. Assim, o ritmo circadiano e homeostático são sincronizados pelo “zeitgebers”, de maneira que os mesmos estejam sempre interligados. Essa interligação é realizada por meio de “pacemaker” (marcapasso) [Daan et al. 1984].

O estudo do ritmo circadiano faz parte da cronobiologia, área pertencente às ciências biológicas, que tem como objetivo estudar os relógios biológicos que controlam os ritmos e são responsáveis por atividades dos seres vivos. Sobretudo, os ritmos que

estão associados a funções vitais como hormônios, sistema digestivo, sensação de sono e fome, e influências externas, como dor, ansiedade ou depressão [Bruna 2019].

Pesquisas científicas relacionadas ao sono destacam-se porque ocupam parte da vida humana, conforme apresentado no referencial teórico de [dos Santos et al. 2019]. O sono é uma necessidade para todos os indivíduos e a qualidade do sono afeta diretamente o desenvolvimento das atividades do cotidiano. A necessidade de dormir varia em cada indivíduo, sendo que ter uma qualidade ruim de sono, desencadeia uma série de alterações comportamentais [Bergamasco et al. 2006].

O sono é modelado conforme os horários do indivíduo, neste estudo, é modelado através de um sistema multiagente, que é a área que estuda o comportamento de um conjunto independente de agentes com características diferentes, evoluindo em um ambiente [Wooldridge 2009]. A união dos modelos matemáticos com o sistema multiagente são úteis para representar situações reais, realizar previsões e auxiliar no suporte à decisão.

Modelando o ritmo circadiano através de um sistema multiagente, é possível analisar as funções vitais que estão ligadas diretamente ou indiretamente ao sistema biológico, podendo ser hormônios ou sistema digestivo, e influências externas, como a dor, ansiedade, depressão e temperatura corporal. À vista disso, percebe-se a necessidade de investigar sobre as influências externas, especificamente a dor devido a grande relevância que a dor tem na vida dos indivíduos. A dor afeta a qualidade de vida, o dia a dia, os afazeres.

Neste contexto, estudar e diagnosticar a dinâmica e funcionamento do ritmo circadiano é fundamental para a cronobiologia e para a ciência. Assim, o trabalho propõe apresentar os resultados da pesquisa que está em andamento sobre o modelo matemático de dois processos - ritmo circadiano e ritmo homeostático, que descreve as curvas do ritmo circadiano apresentado por [Daan et al. 1984], um modelo computacional baseado em sistema multiagente, partindo da implementação realizada por [Skeldon 2014], e a inclusão da variável dor, que afeta diretamente o ritmo circadiano.

Assim, o trabalho está organizado nas seguintes seções: na seção 2 o referencial teórico, na seção 3 a metodologia, na seção 4 a discussão dos resultados, seguido das conclusões e próximos passos.

2. Referencial Teórico

Nesta seção é apresentado o referencial teórico relacionado a Sistema Biológico, Ciclo Vigília/Sono, Ritmo Circadiano, Ritmo Homeostático, Dor, Modelo Matemático, Sistemas Multiagente e a ferramenta Netlogo.

2.1. Sistema Biológico

O sistema biológico do ritmo circadiano são mudanças cíclicas que se repetem ao longo de um determinado período e estão relacionados com as alterações dos processos fisiológicos do corpo, sendo que a atividade de dormir é um mecanismo de reparo das células que regulam os processos físicos, intelectuais e psíquicos [Borbély and Achermann 1999].

A regulação do sistema biológico ocorre por meio do ciclo vigília-sono, que é subdividido em ritmo circadiano e ritmo homeostático, caracterizado pela redução significativa da atividade motora e da percepção de estímulos sensoriais [Borbély and Achermann 1999].

A variação entre o sono e vigília é fundamental para a saúde mental e física de todos os seres. Além de tornar fundamental o equilíbrio social e profissional, as alterações do sono, provocam insônia, sonolência e anemia. O ciclo vigília-sono é controlado pelo sistema hipotalâmico e seus sistemas funcionais do sistema circadiano. O ritmo circadiano do ciclo vigília-sono é regulado pelos núcleos supraquiasmáticos (NSQ's) do hipotálamo. Os núcleos estão localizados na base do cérebro, sobre o cruzamento das fibras nervosas originárias dos olhos [Saper et al. 2001].

O ciclo vigília-sono tem ritmicidade de 24 horas, período de vigília ocorre durante o dia e o sono durante a noite, dando ênfase que o sono realizado durante o dia não tem a mesma qualidade do sono noturno, bem como a vigília que ocorre a noite não é igual a do dia.

Um dos mecanismos importantes da regulação do vigília-sono, é mostrado pelo processo \tilde{S} (união do ritmo circadiano e ritmo homeostático) [Daan et al. 1984], este por sua vez, é dependente da duração e qualidade do sono [Borbély and Achermann 1999]. A duração da vigília incrementa o processo \tilde{S} , aumentando assim o tempo de sono. O vigília-sono é regulado pelo modelo de dois processos (ritmo circadiano e homeostático).

O ritmo circadiano (circa = por volta de, dies = dia) e todos os demais ritmos têm características auto-sustentáveis, e são ajustados para o ciclo vigília-sono com período de 24 horas, influenciado por fatores internos e externos. Ele regula atividades químicas, físicas, psicológicas e psíquicas do organismo.

Já o ritmo homeostático é decorrente do vigília-sono que procede do modelo do Processo \tilde{S} . O ritmo homeostático é decorrente da pressão homeostática, na qual é máxima no início do mesmo e dissipa-se gradualmente ao longo da fase. Na vigília, a pressão homeostática é mínima, e aumenta ao longo do período [Beersma and Gordijn 2007].

2.2. Modelo Matemático

O função do sono é recuperar a fadiga decorrente da vigília, sendo o sono regulado por dois processos, já descritos anteriormente, o ritmo circadiano e ritmo homeostático. O ciclo vigília-sono é definido como o resultado da interação entre o ritmo circadiano e ritmo homeostático [Daan et al. 1984].

O modelo analisa um “pacemaker”, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, exercido pelos mecanismos do “zeitgeber”. No trato retino-hipotalâmico são geradas as oscilações circadianas fisiológicas por meio do ciclo vigília sono.

A explicação das oscilações se dá por meio de dois limiares: H e L, denominado “S-Thresholds”, sendo que o processo \tilde{S} (tempo de interação entre o ritmo circadiano e ritmo homeostático) aumenta durante a vigília até atingir o limiar H (altura máxima para o início do sono), e, conseqüentemente diminui durante o sono até atingir o limiar L (momento em que o sono termina). Assume-se, por combinação que “S-Thresholds” decresce durante o sono e cresce durante a vigília.

O modelo matemático de dois processos [Daan et al. 1984] considera a pressão homeostática $H(t)$ que diminui exponencialmente durante o sono:

$$H(t) = H_0 e^{(t_0-t)/X_s} \quad (1)$$

E conseqüentemente aumenta durante a vigília, período que o indivíduo está acordado:

$$H(t) = \mu + (H_0 - \mu)e^{(t_0-t)/X_w} \quad (2)$$

O parâmetro μ é a “assíntota superior” (upper asymptote), pressão máxima que o ritmo homeostático H pode alcançar, sem interferências externas ou internas e a *assíntota inferior* (lower asymptote) é abaixo de zero. Alternando entre o tempo de dormir e acordar ocorre a pressão homeostática $H(t)$, onde atinge o limite superior $H^+(t)$, que consiste no valor médio H_0^+ da modulação do ritmo circadiano $C(t)$:

$$H^+(t) = H_0^+ + aC(t) \quad (3)$$

A oscilação entre o sono e vigília resulta quando $H(t)$ atinge o limite inferior (lower threshold), $H^- t$:

$$H^-(t) = H_0^- + aC(t) \quad (4)$$

Onde o $C(t)$ é o período de 24 horas, sendo descrito de maneira simplificada por:

$$C(t) = \sin(\omega(t - \alpha)) \quad (5)$$

E na maneira mais complexa, que inclui alterações internas ou externas, por:

$$C(t) = \begin{cases} 0.97\sin[\omega(t - \alpha)] + 0.22\sin[2\omega(t - \alpha)] + 0.07\sin[3\omega(t - \alpha)] + \\ 0.03\sin[4\omega(t - \alpha)] + 0.001\sin[5\omega(t - \alpha)] \end{cases} \quad (6)$$

Os parâmetros apresentados são decorrentes de pesquisas realizadas por [Daan et al. 1984, Borbély and Achermann 1999], e foram definidos com base em dados de adultos saudáveis, submetidos a programas de vigília sono natural ou alterados. Esses indivíduos foram expostos a esforços e reforços nos seus ambientes diários que auxiliam o processo sono vigília a permanecer em sincronia com os demais ritmos.

2.3. Sistemas Multiagente

A simulação é uma técnica que envolve a construção de um modelo de situação real para posterior experimentação. Os sistemas multiagente com base nas informações preliminares do ambiente, podem tomar decisões para atingir o objetivo do grupo e/ou pessoal de maneira independente [Lesser 1999]. Nesse meio é possível mostrar uma população real em uma forma artificial, onde cada indivíduo da população é apresentado por um agente e todos os agentes formam um grupo, sendo que cada grupo possui suas regras e comportamento.

O sistema de vários agentes, que trabalham em conjunto, e estes agentes podem ter características diferentes, atingindo metas, evoluindo o ambiente [Wooldridge 2009].

A partir de um problema real ou imaginário é realizado o estudo, a modelagem do problema, a implementação e a validação por meio de sistemas multiagente. Neste estudo, foi escolhido o Netlogo, para realizar a implementação do ritmo circadiano e a variável dor, por ser um software livre e pela implementação do modelo de dois processos de [Skeldon 2014] já ter sido realizado em Netlogo.

O NetLogo¹ é um ambiente de programação de modelagem para sistemas multiagente, com intuito de analisar o comportamento dos fenômenos naturais e/ou sociais [Tisue and Wilensky 2004].

2.4. Dor

De acordo com a Associação Internacional de Estudos da Dor (*International Association for the Study of Pain* - IASP), a dor é “uma experiência sensorial, emocional e desagradável, associada a fatores reais internos ou externos” [Moayedi and Davis 2013].

Dado que a dor é uma experiência sensorial desagradável, ela está relacionada com a medula espinhal que envolve circuitos neurais no cérebro. Os circuitos envolvem uma gama de sistemas neurotransmissores e cognitivos, e as respostas cognitivas influenciam sobre a percepção da dor [da Silva and Pinto 2011]. Assim, a modelagem do processamento da dor é relacionada com o todo do corpo humano.

3. Metodologia

A metodologia desta pesquisa está embasada em um questionário não invasivo². Para cada dia da semana, o indivíduo responde sobre o horário de dormir, horário de acordar e nível de dor, ainda, questionado sobre local da dor e produtividade no trabalho. O horário de dormir e acordar, são definidos como hora fixa, devido ao tempo constante que o mesmo leva para dormir profundamente e despertar ao acordar. Caso o horário de dormir não conste no questionário, é porque o indivíduo é considerado fora dos padrões da pesquisa. A ordem da metodologia é composta da seguinte forma:

- coleta de dados;
- separação dos dados;
- simulação em Netlogo;
- análise estatística em RStudio;
- análise de clusterização k-means.

Após a coleta de dados, os mesmos foram preparados para posterior análise. De uma forma geral quanto maior o tamanho da amostra, menor a chance de os resultados serem apenas coincidência, e espera-se um desvio padrão menor, visto que se encontrará um comportamento mais estável. Estatisticamente, é necessária uma amostra mínima de 30 indivíduos [Morettin and Bussab 2017].

Os dados foram separados por indivíduos que têm relevância para a pesquisa (critérios de inclusão). Cada resposta foi simulada em Netlogo, conforme o modelo da simulação apresentado em [Dos Santos et al. 2020] que permite uma análise de cada indivíduo. Para os testes estatísticos foi utilizada a técnica de Principal Component Analysis (PCA) no software RStudio.

¹<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>

²Plataforma Brasil e Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde (CEPAS) da Universidade Federal do Rio Grande - FURG, sendo este aprovado pelo Protocolo CAAE: 18147119.9.0000.5324

A Análise de Componentes Principais é um algoritmo que estuda a variação de um conjunto de dados, com o intuito de reduzir a dimensão dos dados. Nesta pesquisa, o PCA é utilizado para agrupamento de informações, delineamento e união de variáveis dependentes ou independentes, que permitem ser representadas em duas ou mais dimensões [Ringnér 2008].

O primeiro componente principal contém a maior variação dos dados, o segundo componente contém a segunda maior variação, e assim por diante. Vale ressaltar que o PCA foi aplicado para identificar direções com maiores variações de informações.

Ainda para análise dos dados foi aplicado a técnica de K-means, na qual é realizado clusterização dos dados e encontram-se as variáveis correlacionadas, variáveis dependentes e variáveis independentes.

4. Discussão dos Resultados

Para discutir os resultados, introduz-se o questionário, seguido de testes no Netlogo, e posteriormente análise na ferramenta RStudio.

Um total de duzentos e doze participantes responderam ao questionário, sendo: 1,4% não aceitaram participar da pesquisa; 0,5% tem menos de 20 anos; 71,9% tem entre 20 e 35 anos, e 26,2% tem mais de 35 anos. Definido no projeto do CEPAS o público-alvo desta pesquisa indivíduos entre 20 e 35 anos, visto que é nessa faixa etária que o sono sofre mais picos de dessincronização, ao final tem-se 151 indivíduos respondentes válidos da pesquisa.

É perceptível que os participantes têm mais dor em uma região do corpo, podendo ser membros superiores e membros inferiores, ou cabeça e coluna, ou ainda cabeça, coluna e membros inferiores. Levando em consideração a região da dor, deduz-se que a dor é resultante do tipo de trabalho desenvolvido.

Com relação aos 151 indivíduos que se enquadram nessa pesquisa, foram realizadas simulações em Netlogo, para verificar como o ritmo circadiano e a variável dor comportam-se. Aqui, são apresentados três casos com interferência da dor (indivíduos C, D e E), conforme a Figura 1, sabendo que:

- Amarelo - indivíduo deveria estar acordado, mas está tentando dormir;
- Rosa - indivíduo queria dormir, mas está acordado;
- Preto - ritmo homeostático;
- Cinza - ritmo circadiano.

O indivíduo (C) tem 34 anos, dorme todos os dias as 25 horas (1 hora da manhã seguinte), e acorda de sábado a quarta as 10 horas e na quinta e na sexta as 8 horas, dormindo em média 9 horas por noite. Seus níveis de dor variam de 0; 0; 0; 0; 4; 4 e 2. É visível que no domingo, segunda-feira, terça-feira e quarta-feira o mesmo não apresentou dor, mas apresentou momentos em que queria estar dormindo, mas estava acordado. Já na quinta e sexta teve um nível de dor quatro, seguido de dor dois no sábado. A dor quatro da sexta é mais forte que a dor quatro de quinta, pois este acumulou o cansaço da semana e também o processo de acordar cedo.

O indivíduo (D) tem 30 anos, dorme em média 7 horas por noite. O nível de dor varia, sendo: 0; 6; 4; 4; 6; 2 e 2. O nível 6 de dor na segunda-feira é diferente do nível

6 de dor na quinta-feira, pois na quinta-feira já está acumulado o cansaço dos demais dias, a falta de sono, devido à dor que está sofrendo todos os dias. Consequentemente, a dor vai acarretando na produtividade e deixando o indivíduo menos produtivo na sexta. Percebe-se que no sábado, mesmo tendo nível 2 de dor, o indivíduo consegue dormir e descansar.

Já o indivíduo (E) tem 27 anos, um ritmo circadiano sincronizado pois dorme todos os dias as 23 horas e acorda as 8 horas. Levando em consideração a variável dor o ritmo circadiano fica dessincronizado pois teve nível oito de dor no domingo e os demais dias da semana nível máximo de dor dez, consequentemente não consegue dormir.

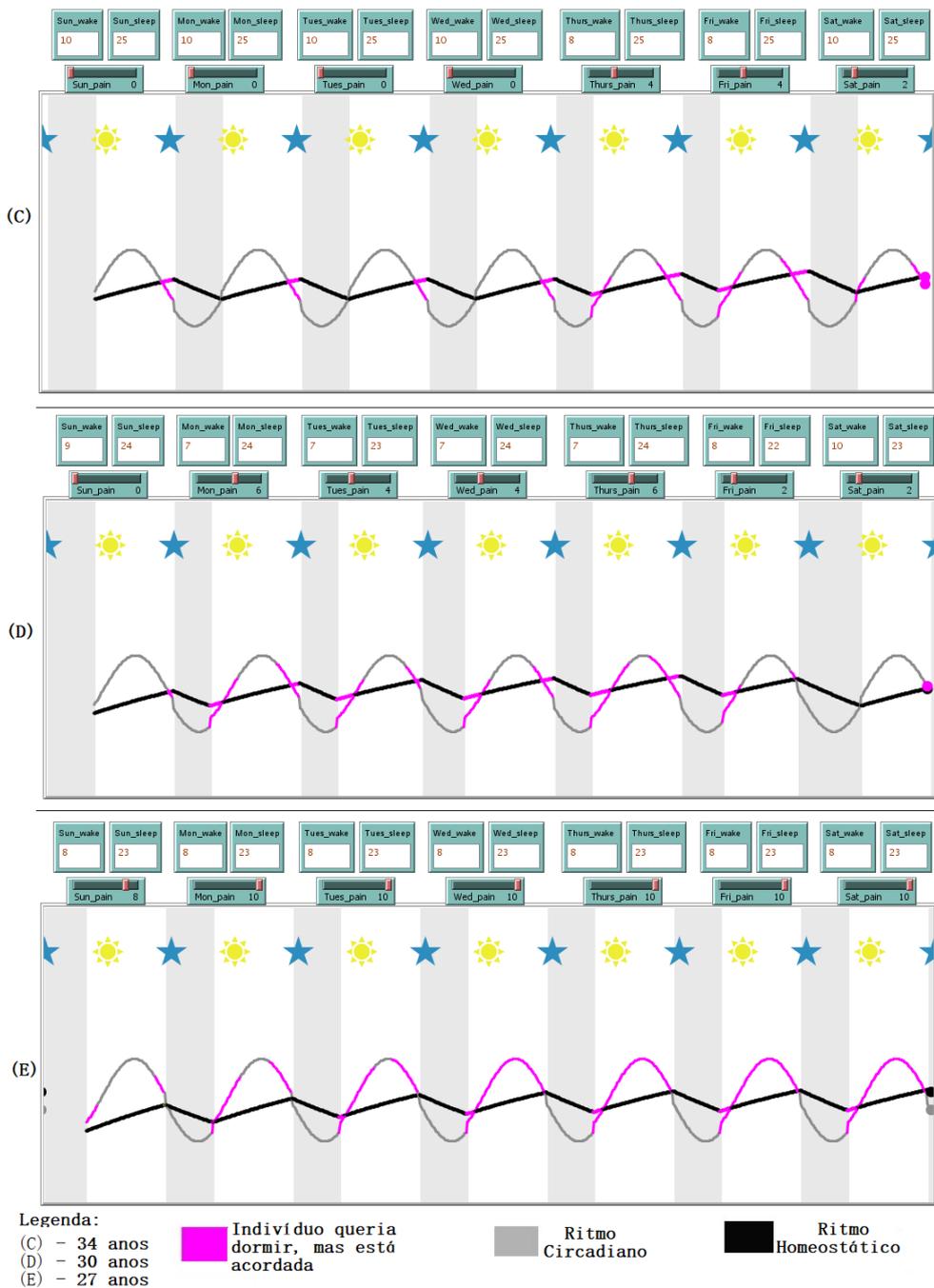


Figura 1. Comparação de Indivíduos.

Para uma análise mais aprofundada, ainda foi realizada a Análise de Componentes Principais no RStudio. O Software R oferece diferentes formas de analisar dados. Inicialmente é estudada a análise gráfica do PCA, seguida do agrupamento no K-means [Kodinariya and Makwana 2013].

O PCA é um algoritmo matemático que analisa a variação do conjunto de dados, auxiliando a reduzir a dimensionalidade dos dados e componentes [Ringnér 2008]. Foi utilizado o método de *Scree Test* e *Autovalor*, que indicam 3 componentes como principais e capazes de explicar as variáveis.

Desta forma, são escolhidos 2 componentes principais, de acordo com o método do Autovalor, visto que estes dois primeiros componentes principais têm uma proporção cumulativa de 92,25%, onde preserva a variância dos dados. Na Figura 2 é apresentada a relação entre os componentes principais de forma espacial.

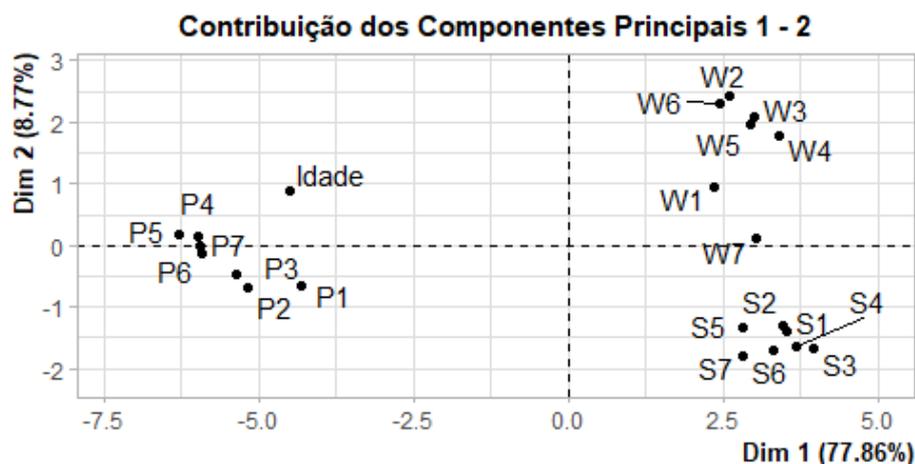


Figura 2. Componente Principal - Dim 1 x Dim 2, onde:
 W_n representa hora de acordar (wakeup);
 S_n representa a hora de dormir (sleep);
 P_n representa a dor (pain).

Fonte: As autoras (2020).

Na Figura 2 é possível analisar que o horário de acordar (W1; W2; W3; W4; W5; W6; W7) sempre será positivo. É visível que a dor está mais relacionada com a idade, assim como a hora de dormir está mais relacionada com a hora de acordar. Para um melhor entendimento, é utilizada técnica de agrupamento (clusterização), com o algoritmo K-means.

O primeiro passo é encontrar a quantidade ideal de cluster (N). Existe uma variedade de métodos para encontrar a quantidade N de cluster. Neste trabalho foram aplicados três métodos Gap Statistic, Elbow e Silhouette [Kodinariya and Makwana 2013].

Aplicando os métodos Gap Statistic e Elbow encontra-se $N = 3$, como número ideal de cluster. A Figura 3 mostra como as variáveis estão agrupadas. Sendo que a hora de dormir (cluster azul) aparece no primeiro quadrante e com valores positivos. A hora de acordar (cluster verde) está em um quadrante negativo, mas próximo ao eixo x. Já a idade e o nível de dor (cluster vermelho), que são variáveis dependentes e estão diretamente relacionadas.

Já para o método de Silhouette, número ótimo de cluster foi $N = 2$. Utilizando-se este N, o resultado do agrupamento é apresentado na Figura 4, a qual o cluster vermelho refere-se a hora de dormir e acordar, sendo estas duas variáveis diretamente dependentes. Já o cluster azul, nível de dor e idade, continuam formando um cluster, como mostrado na Figura 3.

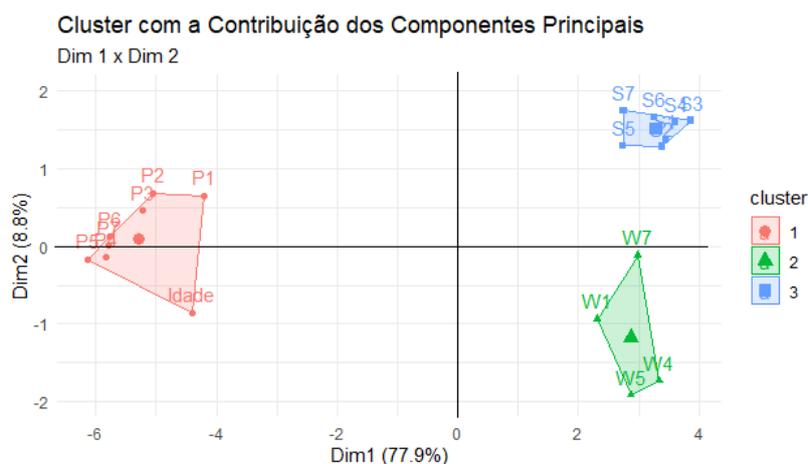


Figura 3. Cluster (N = 3) com o PCA na Dimensão 1 - 2
Fonte: As autoras (2020).

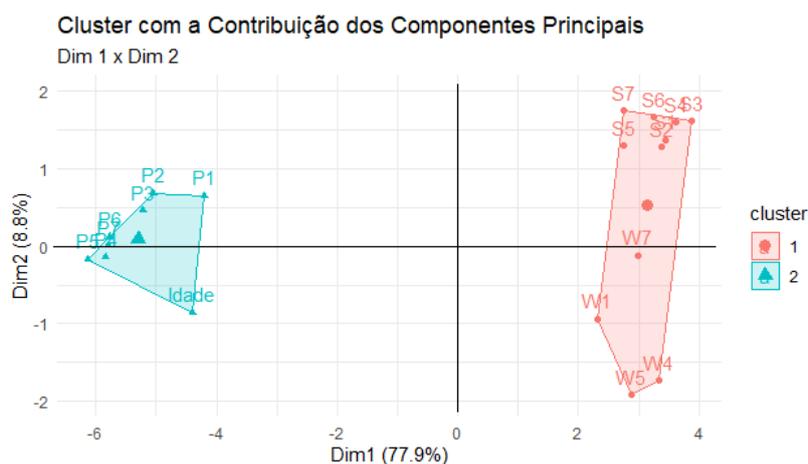


Figura 4. Cluster (N = 2) com o PCA na Dimensão 1-2
Fonte: As autoras (2020).

Analisando os clusters formados a partir das Figuras 3 e 4, é possível relacionar com a análise realizada no Netlogo (Figura 1), onde percebe-se que a sincronização independente da dor, pois quando o indivíduo dorme, em média, oito horas diárias, o ritmo circadiano fica sincronizado. Quando a dor interfere no sono, ou o indivíduo não dorme em média 8 horas, o ritmo fica dessincronizado.

5. Considerações Finais

Tendo em vista o objetivo proposto de apresentar os resultados da pesquisa que está em andamento sobre o modelo matemático de dois processos - ritmo circadiano e ritmo homeostático, que descreve as curvas do ritmo circadiano, modelo computacional baseado em sistema multiagente e a inclusão da variável dor, conclui-se que os modelos apresentados mostram de forma fidedigna a dor, diretamente relacionada com as horas de dormir, assim, como a dor influencia diretamente na qualidade do sono.

Gerando dois ou três clusters, a dor sempre vai estar diretamente relacionada com a idade, assim como, a hora de dormir sempre está relacionada com a hora de acordar.

Desta forma, a hora de dormir e acordar são variáveis dependentes, uma sempre irá depender da outra.

A uso do modelo multiagente e matemático traz vantagens para a pesquisa na qual é possível interligar modelos, unir e promover a interdisciplinariedade, neste têm-se o modelo multiagente, matemático e estatístico, além do banco de dados, conhecido como ciência de dados.

Como trabalhos futuros, pretende-se realizar mais testes, aprofundar a pesquisa, e provar o quanto a produtividade é afetada pela dor.

Agradecimentos

As autoras deste artigo agradecem à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul - FAPERGS pelo recurso financeiro no desenvolvimento da pesquisa e a Universidade Federal do Rio Grande - FURG.

Referências

- Beersma, D. G. and Gordijn, M. C. (2007). Circadian control of the sleep–wake cycle. *Physiology & behavior*, 90(2-3):190–195.
- Bergamasco, E. C. et al. (2006). Alterações do sono: diagnósticos frequentes em pacientes internados. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 27(3):356.
- Borbély, A. A. and Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6):559–570.
- Bruna, M. H. V. (2019). Relógios biológicos. <https://drauziovarella.uol.com.br/neurologia/relogios-biologicos-artigo/>. [Online; accessed 19-February -2020].
- da Silva, J. A. and Pinto, N. (2011). A dor como um problema psicofísico. *Rev. Dor. São Paulo*, 12(2):138–151.
- 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.
- dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2019). Ritmo circadiano e a variável dor: Revisões sistemáticas com a utilização de simulação multiagente. In *Anais do 13º Workshop-Escola de Sistemas de Agentes, seus Ambientes e Aplicações - IX WESAAC - Florianópolis*.
- Dos Santos, A. T., Machado, C. M., and Adamatti, D. F. (2020). Circadian rhythm and pain: Mathematical model based on multiagent simulation. *Journal of Medical Systems*, 44(10):1–9.
- Kodinariya, T. M. and Makwana, P. R. (2013). Review on determining number of cluster in k-means clustering. *International Journal*, 1(6):90–95.
- Lesser, V. R. (1999). Cooperative multiagent systems: A personal view of the state of the art. *IEEE Transactions on knowledge and data engineering*, 11(1):133–142.
- Moayed, M. and Davis, K. D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of neurophysiology*, 109(1):5–12.

- Morettin, P. A. and Bussab, W. O. (2017). *Estatística básica*. Saraiva Educação SA.
- Ringnér, M. (2008). What is principal component analysis? *Nature biotechnology*, 26(3):303–304.
- Saper, C. B., Chou, T. C., and Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, 24(12):726–731.
- Skeldon, A. (2014). Are you listening to your body clock? <http://personal.maths.surrey.ac.uk/st/A.Skeldon/sleep.html>. [Online; accessed 25-March -2020].
- Tisue, S. and Wilensky, U. (2004). Netlogo: A simple environment for modeling complexity. In *International conference on complex systems*, volume 21, pages 16–21. Boston, MA.
- Wooldridge, M. (2009). *An introduction to multiagent systems*. John Wiley & Sons.