

Simulação Multiagente de Ritmo Circadiano e Dor: Análise Estatística de Variáveis

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 biological clock. External influences such as pain, migraine, depression or anxiety cause dysfunction in the synchronization and desynchronization of the human body. We propose to study the mathematical and computational properties that can describe the circadian rhythm model, specifically with the influence of pain. We used a mathematical model of two processes, composed of circadian and homeostatic rhythms. To the computational model, with a multi-agent system, we added the pain variable, which was defined by a non-invasive questionnaire with people. Then, we performed a statistical analysis, using Principal Component Analysis (PCA) and k-means clustering. Preliminary results show that pain is directly related to people's age and influences the quality of sleep, as well as the development of daily activities.*

Resumo. *O ritmo circadiano controla as atividades inconscientes dos seres vivos através do relógio biológico. Influências externas, como dor, enxaqueca, depressão ou ansiedade, causam disfunção na sincronização e dessincronização do corpo humano. Propomos estudar as propriedades matemáticas e computacionais que podem descrever o modelo do ritmo circadiano, especificamente com a influência da dor. Utilizamos um modelo matemático de dois processos, composto por ritmos circadianos e homeostáticos. Ao modelo computacional, com sistema multiagente, adicionamos a variável dor, que foi definida por um questionário não invasivo com pessoas. Em seguida, realizamos uma análise estatística, utilizando Análise de Componentes Principais (PCA) e agrupamento k-means. Os resultados preliminares mostram que a dor está diretamente relacionada com a variável idade e influencia na qualidade do sono, bem como no desenvolvimento das atividades diárias.*

1. Introdução

A cronobiologia (crono = tempo, bio = vida, logia = estudo) é o campo da biologia que estuda o relógio biológico. Os relógios biológicos de todos são sincronizados de acordo com suas atividades diárias. A regulação interna é realizada por mecanismos que permitem a sincronização. Essa sincronização é realizada por um fenômeno de ajuste chamado “arrastar”, que comanda um ajuste chamado “zeitgeber”, que atua como um sincronizador do relógio biológico. Portanto, os ritmos circadianos e homeostáticos são sincronizados por “zeitgeber”, de modo que estão sempre relacionados entre si. Esta interligação é feita através do “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], o modelo estatístico baseado em RStudio desenvolvido a partir dos dados coletados, 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 extensão do modelo com a dor, na seção 4 a metodologia, na seção 5 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 ciclo 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

A 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.

3. Extensão do Modelo com Dor

Segundo 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].

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

Inicialmente, foi realizado um estudo do modelo matemático [Daan et al. 1984], em seguida, foi realizado o estudo do ritmo circadiano implementado em Netlogo, proposto por [Skeldon 2014].

Para incluir a dor, primeiramente tentamos uma abordagem booleana, onde a variável dor é escolhida entre “sim” ou “não”, e posteriormente, definimos uma variável empírica e incluímos na modelagem matemática, conforme equação (7) ¹.

$$pain \rightarrow (1 - \left(\frac{pain}{10}\right) * 0.2955) \quad (7)$$

Neste estudo, o Netlogo foi escolhida para implementar o ritmo circadiano e a variável dor, por ser um software livre de sistemas multiagentes e a implementação do modelo de dois processos do [Skeldon 2014] já foi realizada na Netlogo. Esta mesma implementação foi realizada em RStudio para comprovar matematicamente, computacionalmente e estatisticamente todas as simulações e resultados encontrados.

NetLogo² é um ambiente de programação de modelagem para sistemas multiagentes, para analisar o comportamento de fenômenos naturais e/ou sociais [Tisue and Wilensky 2004].

RStudio³ é um ambiente de simulação estatístico que permite estudar variáveis, simular e interpretar a partir de dados reais [Allaire 2012].

4. Metodologia

A metodologia desta pesquisa está embasada em um questionário não invasivo⁴. 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

¹A definição desta variável foi baseada na análise da eficiência do indivíduo (veja todas as informações em [Santos et al. 2020], [Dos Santos et al. 2020]).

²<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>

³<https://https://www.rstudio.com/>

⁴Plataforma 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

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.

O PCA é um algoritmo matemático que analisa a variação do conjunto de dados, auxiliando a reduzir a dimensionalidade dos dados e componentes, 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].

A técnica de Componentes Principais retoma informações de uma base de dados multivariada, transformando estes dados em variáveis de número igual ou inferior à amostra inicial e denominado “componentes principais”. Estes por sua vez, correspondem à combinação dos dados originais, sendo que representam uma redução de dimensionalidade dos dados originais em dois ou três componentes, identificando as direções pelas quais a variação dos dados são máximas [Kassambara 2017].

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 a PCA foi aplicada para identificar direções com maiores variações de informações.

Ainda para análise dos dados foi aplicada a técnica de K-means, a qual realiza a clusterização dos dados e encontram as variáveis correlacionadas, variáveis dependentes e variáveis independentes.

5. 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.

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 às 25 horas (1 hora da manhã seguinte), e acorda de sábado a quarta às 10 horas e na quinta e na sexta às 8 horas, dormindo em média 9 horas por noite. É apresentado seus níveis de dor na escala 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

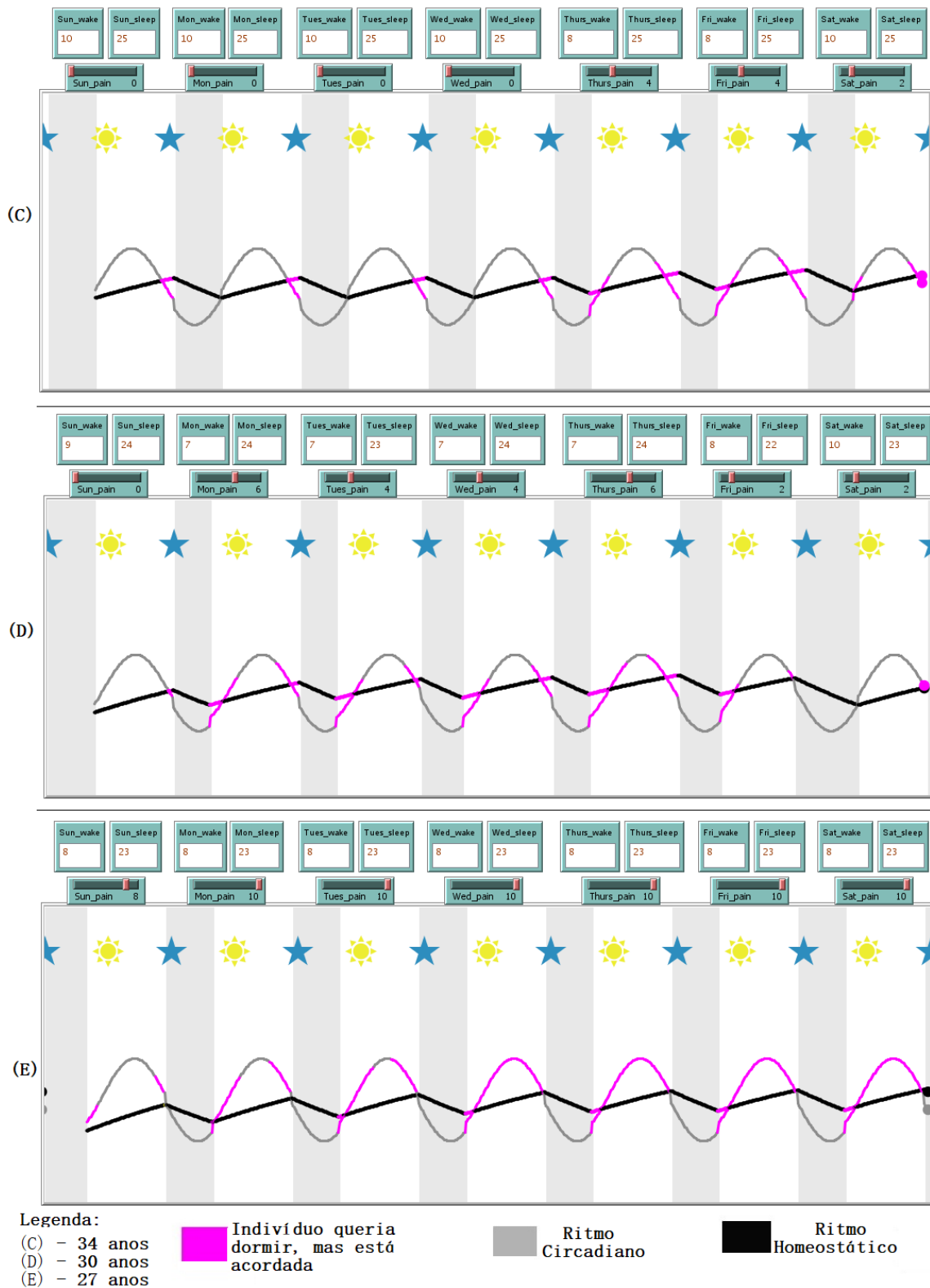


Figura 1. Comparação de Indivíduos.

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. Conseqüentemente, 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 às 23 horas e acorda às 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, conseqüentemente não consegue dormir.

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].

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.

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 clusters (N). Existe uma variedade de métodos para encontrar a quantidade N de clusters. 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 clusters. 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 clusters $N = 2$. Utilizando-se este N, o resultado do agrupamento é apresentado na Figura 3, 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.

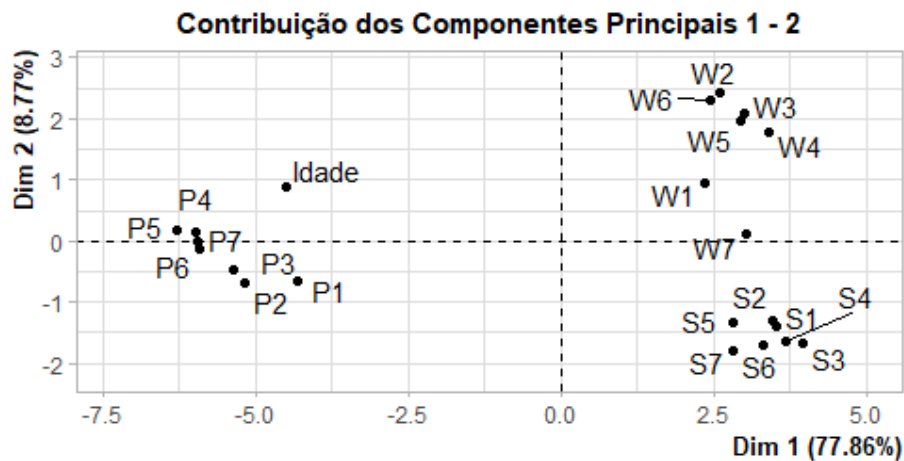


Figura 2. Componente Principal - Dim 1 x Dim 2, onde:
 W_n representa hora de acordar (wakeup);
 S_n representa a hora de dormir (sleep);
 P_n representa a dor (pain).

Fonte: As autoras (2022).

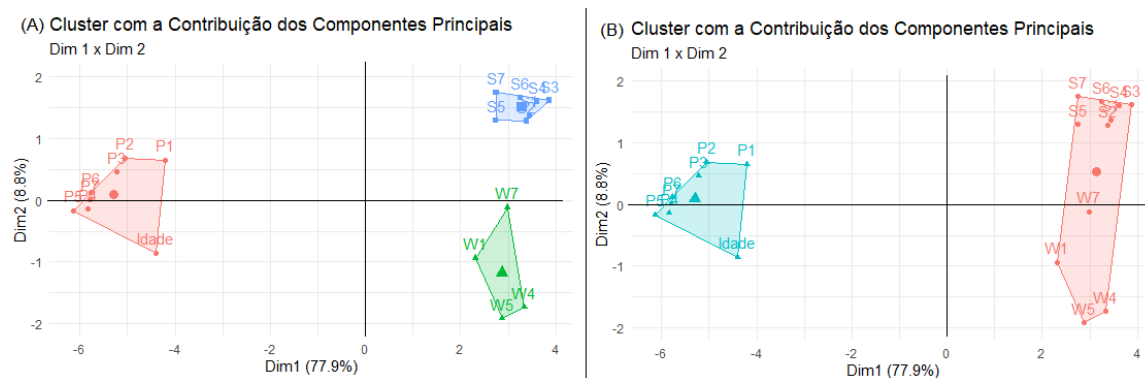


Figura 3. Cluster com o PCA na Dimensão 1-2, onde:
(A) = Cluster (N = 3)
(B) = Cluster (N = 2)

Fonte: As autoras (2022).

Analisando os clusters formados a partir das Figuras 3, é possível melhorar a interpretação dos fatores, a partir da prática da transformação de fatores.

Na rotação ortogonal, os eixos são mantidos em ângulo reto, sendo o método mais utilizado o processo varimax. Esse método ortogonal de rotação minimiza o número de variáveis com altas cargas sobre um fator afim de permitir a interpretação dos fatores [Malhotra 2001]. Na Figura 4 analisamos a rotação.

Após rotacionar a matriz foi realizado o mesmo processo descrito anteriormente, encontrar o número ideal de cluster, sendo Gap Statistic e Elbow encontra-se $N = 3$ e

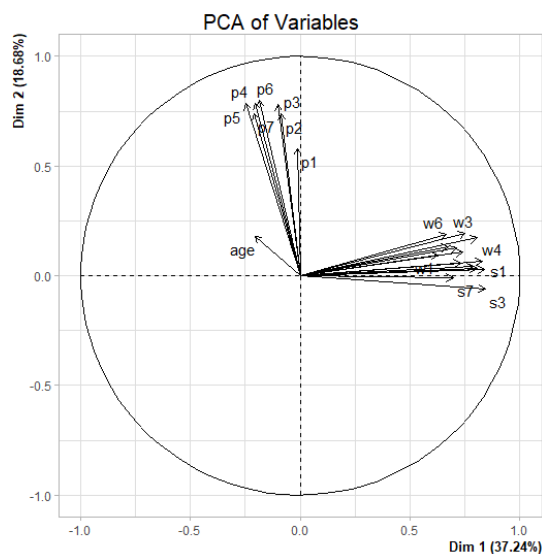


Figura 4. Componente Principal - Dim 1 x Dim 2

Fonte: As autoras (2022).

Silhouette, número ótimo de cluster foi $N = 2$, conforme representado pela Figura 5. Para uma melhor visualização foi realizado uma alteração nos nomes das variáveis, sendo que na figura 5A, o Cluster amarelo, representa a idade e dor, e o cluster azul a hora de dormir e acordar. Já na figura 5B, o Cluster amarelo, representa a idade e dor, o cluster azul a hora de acordar e o cluster cinza a hora de dormir.

Ao relacionar a análise realizada no Netlogo (Figura 1) com a análise realizada no RStudio (Figura 2 e 3) e a análise rotacionada no RStudio (Figura 4 e 5) percebe-se que a sincronização independe 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.

6. 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 e estatístico 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 a idade, assim como à hora está diretamente interligada com a hora de acordar, e a dor influencia diretamente na qualidade do sono.

Gerando dois ou três clusters, a dor está diretamente relacionada com a idade, assim como, a hora de dormir sempre está relacionada com a hora de acordar, significa que quanto mais tarde o indivíduo adormecer, conseqüentemente mais tarde ele irá querer acordar, sendo que ao acordar cedo, não realiza o descanso ideal, e seu dia passa a ser improdutivo. Desta forma, a hora de dormir e acordar são variáveis dependentes, uma sempre irá depender da outra.

A uso do modelo multiagente, matemático e estatístico traz vantagens para a pesquisa na qual é possível interligar modelos, unir e promover a interdisciplinariedade, neste

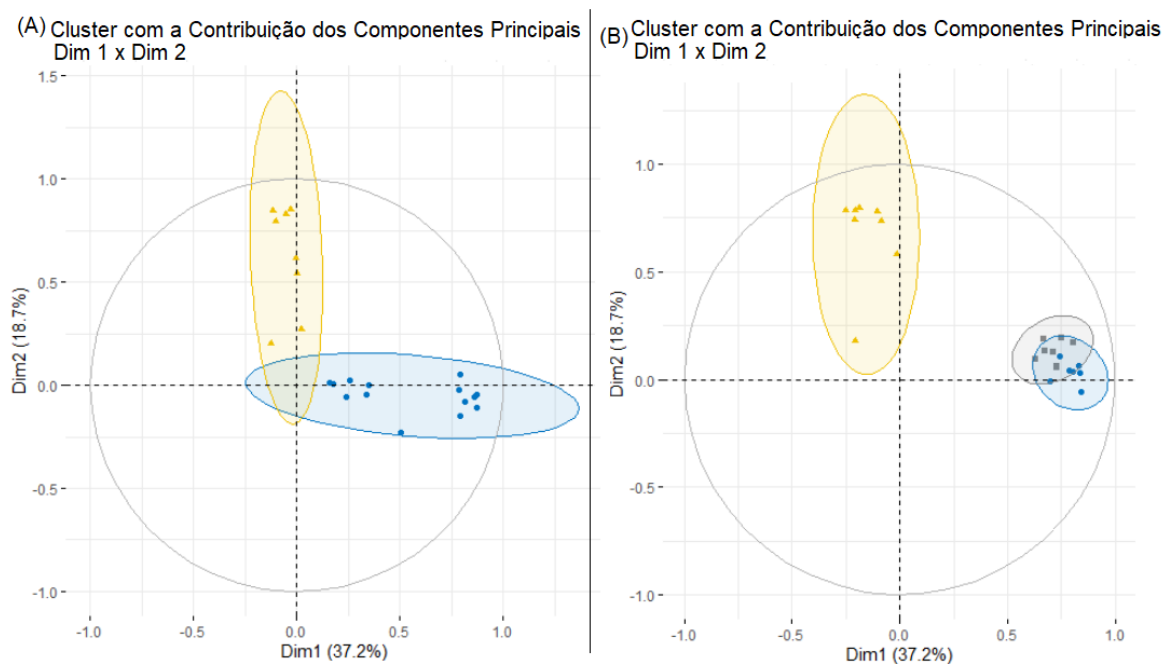


Figura 5. Cluster Rotacionado com o PCA, onde:

(A) = Cluster (N = 2)

(B) = Cluster (N = 3)

Fonte: As autoras (2022).

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. Neste momento da pesquisa, está sendo realizada a inclusão da produtividade nas simulações. Com as variáveis dor, produtividade, idade, hora de dormir e acordar podemos ter uma análise completa de quão correlacionadas diretamente ou indiretamente as mesmas são.

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

- Allaire, J. (2012). Rstudio: integrated development environment for r. *Boston, MA*, 770(394):165–171.
- 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.
- Kassambara, A. (2017). *Practical guide to principal component methods in R: PCA, M (CA), FAMD, MFA, HCPC, factoextra*, volume 2. Sthda.
- Kodinariya, T. M. and Makwana, P. R. (2013). Review on determining number of cluster in k-means clustering. *International Journal*, 1(6):90–95.
- Malhotra, N. K. (2001). *Pesquisa de marketing-: uma orientação aplicada*. Bookman Editora.
- Moayedí, 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.
- Santos, A. T., Machado, C. M. S., and Adamatti, D. F. (2020). Circadian rhythm and pain: Mathematical model based on multiagent simulation. In *Ambient Intelligence-Software and Applications: 11th International Symposium on Ambient Intelligence*, volume 1239, page 309. Springer.
- 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.