

Ritmo Circadiano e a Variável Dor: Revisões Sistemáticas com a utilização de Simulação Multiagente

Angélica T. Santos¹, Andre A. Longaray¹, 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, andrelongaray, catiamachado, dianaadamatti}@furg.br

Abstract. *The circadian rhythm is responsible for the daily variations in metabolism and its disorders has direct implications with many diseases, such as obesity and mental disorders. In this way, the proposed work aims to systematic review of mathematical and computational models based on multiagent simulation to synchronization and desynchronization of the circadian rhythm in relation to the pain variable. A systematic review aims to show the novelty of one work, providing the basis for a complete and impartial bibliographic review, in such a way that it produces results of scientific value.*

Resumo. *O ritmo circadiano é responsável pelas variações diárias no metabolismo e seus distúrbios tem implicações diretas com muitas doenças, como, a obesidade e transtornos mentais. O trabalho proposto tem como meta a revisão sistemática de um modelo matemático e computacional baseado em simulação multiagente, para sincronização e dessincronização do ritmo circadiano em relação a variável dor. Nesse sentido, uma revisão sistemática objetiva auxiliar no embasamento para a revisão bibliográfica completa e imparcial, de tal forma que produz resultados de valor científico.*

1. Introdução

As mudanças cíclicas, que se repetem ao longo de um determinado período, estão relacionadas ao ritmo biológico, mais especificamente ao ritmo circadiano. A regulação destas mudanças é realizada por ritmos circadianos e homeostáticos [Borbély and Achermann 1999], que é caracterizada pela redução significativa da atividade motora e da percepção de estímulos sensoriais.

A simulação computacional é uma técnica que envolve a construção de um modelo para representar uma situação real em posterior experimentação. A simulação necessita de modelo matemático e computacional, mais especificamente, neste trabalho, dos sistemas multiagente, para validar a pesquisa.

Os modelos matemáticos são úteis para representar situações reais, fazer previsões e auxiliar no apoio de decisões. Já os sistemas multiagente, área pertencente a inteligência artificial, permitem, através de suas ferramentas, simular regras de comportamento de um determinado sistema. Nesse contexto, [Ferber 1991] dá uma possível definição pra agentes, que é uma entidade real ou abstrata, sendo capaz de agir sobre ela mesma ou em um ambiente multiagente.

Neste estudo, apresenta-se a revisão sistemática de sistema multiagente, ritmo circadiano e dor, tendo como base estudos já realizados por [Borbély 1982], que desenvolveu um modelo matemático que descreve as curvas do ritmo circadiano, sendo que [Borbély and Achermann 1999] aprimoraram este modelo, na qual [Skeldon 2014] implementou o modelo aprimorado utilizando sistema multiagente. O objetivo deste trabalho é identificar as lacunas e obter o embasamento teórico para o ritmo circadiano e a variável da dor em um sistema multiagente.

2. Fundamentação Teórica

Contextualizando, os ritmos biológicos constituem-se do sistema de temporização endógeno. Esse sistema compreende a rede de osciladores, os quais, medem os ciclos ambientais claro-escuro de 24 horas. Um dos mecanismos importante da regulação do vigília-sono, é mostrado pelo processo \tilde{S} (união do ritmo circadiano e homeostático). 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 dormir.

O ritmo circadiano regula os ritmos materiais e psicológicos do ser humano, sendo controlado por um marca-passo localizado no cérebro, que é independente da vigília e do sono. O ritmo homeostático é decorrente da vigília-sono que procede do modelo \tilde{S} , na qual é a pressão decorrente do sono acumulado durante o dia e que diminui durante a noite. O ritmo homeostático tem um aumento sinusoidal, desde o início da vigília até o início do sono, na qual sofre uma queda até o seu final [Borbély and Achermann 1999].

A falta de sono ou alteração do sono, devido a dor, provoca prejuízos substanciais no desempenho físico e cognitivo. As tarefas cognitivas sofrem redução da eficiência do processamento cognitivo devido à privação de sono [Ellenbogen 2005]. Segundo a Associação Internacional de Estudos da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*), a dor é conceituada como "uma experiência sensorial, emocional e desagradável, associada a um dano causado no corpo"[Chapman et al. 1985].

3. Metodologia

Ao desenvolver a pesquisa sobre um determinado tema, constantemente encontra-se resultados não proveitosos. Utilizando-se das principais bases de trabalhos, a revisão sistemática da literatura trata-se de um tipo de investigação focada em uma questão de pesquisa, que visa identificar, selecionar e avaliar trabalhos para o embasamento teórico. Nesse texto são seguidos os passos propostos por [Galvão and Pereira 2014, Keele et al. 2007], que preveem:

- elaboração da pergunta de pesquisa;
- busca na literatura;
- seleção dos artigos;
- extração dos dados;
- avaliação da qualidade metodológica;
- síntese dos dados (metanálise);
- avaliação da qualidade das evidências; e
- redação e publicação dos resultados.

A pergunta de pesquisa que guia este trabalho é: "A modelagem matemática e simulação computacional é capaz de mostrar a influencia da dor no ritmo circadiano"?

Com a delimitação da pergunta de pesquisa, define-se os sub-passos: Avaliação do título, avaliação do resumo, leitura parcial e leitura do texto completo.

No primeiro momento, foram utilizadas palavras-chaves como “circadian AND multiagent”, gerando como resultado uma grande quantidade de artigos contendo essas palavras em seus títulos ou definição de palavras-chaves do artigo. Por exemplo, na base de dados do Google Acadêmico, foi encontrado 28.400 artigos, indicando que seria necessário refinar as palavras-chave e as também as bases de dados.

As palavras-chave foram definidas conforme a pergunta de pesquisa, sempre utilizando “AND” ou “OR” para a pesquisa: *circadian; multiagent system (simulation) - com suas variações no singular e plural, com hífen, sem hífen (ver Tabela 1); pain; mathematical model and biological system.*

As bases utilizadas para a pesquisa foram de escolha aleatória, sendo todas incluídas no Acesso ao Portal de Periódicos da CAPES, via Cafe, sendo *Scopus (Elsevier); ScienceDirect; Springerlink e PMC (Pubmed)*. A base da PubMed, desenvolvida pelo Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (NCBI), está indexada na PMC Central.

Toda a revisão sistemática está sendo realizada com o software gratuito e livre “Mendeley”, que auxilia na organização de arquivos eletrônicos (formato PDF ou Bibtex), além de ajudar na normalização de citações e referências geradas automaticamente.

4. Discussões e Resultados

A revisão sistemática está sendo desenvolvida com as áreas que envolvem a pesquisa: **Multiagent - Circadian - Pain**. Na figura 1, é possível analisar a união dos conjuntos das áreas. Cada cor na figura refere-se à uma revisão sistemática.

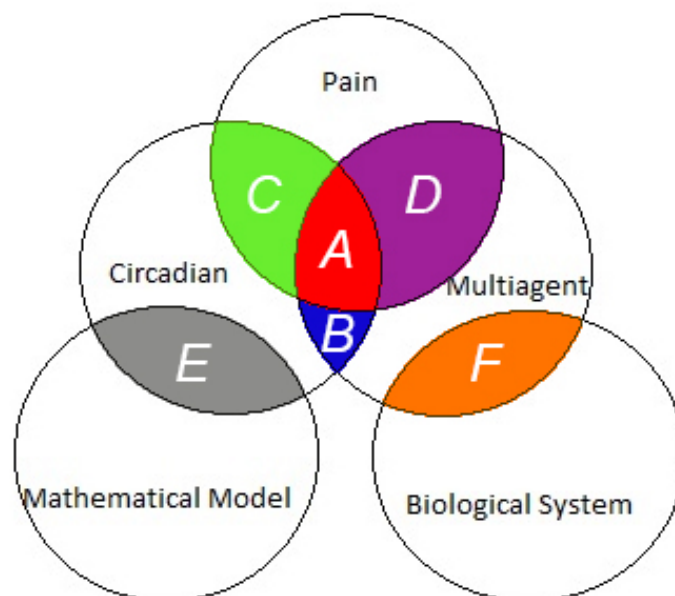


Figura 1. Áreas de Pesquisa envolvidas e suas inter-relações.

- A - Cor vermelho - União das três grandes áreas de pesquisa: **Multiagent - Circadian - Pain**;

- B - Cor azul - União **Circadian - Multiagent**;
- C - Cor verde - União **Circadian - Pain**;
- D - Cor roxo - União **Multiagent - Pain**;
- E - Cor cinza - União **Circadian - Mathematical Model**;
- F - Cor laranja - União **Multiagent - Biological System**.

A primeira revisão sistemática **A - Cor vermelho - União das três grandes áreas de pesquisa: Multiagent - Circadian - Pain**, não foi encontrando nenhum artigo que mostre a união destas três grandes áreas, exceto os publicados pelos autores. Para ter maior garantia desta, fez-se a pesquisa em mais bases de dados, como: Scopus, PMC, SpringerLink, ScienceDirect, Scielo, Science, Web Of Science, Nature e PlosOne.

A segunda revisão sistemática **B - Cor azul - União Circadian - Multiagent**, considera as variações de “multiagent”. A Tabela 1 mostra as bases e palavras-chave. Foram encontrados diversos resultados, conforme mostra a Tabela 2, onde inicialmente obteve-se 492 artigos completos. Ao retirar os artigos duplicados, reduziu-se para 299 artigos. Na primeira leitura, avaliando o título, reduziu-se para 69 artigos. Na segunda fase, leitura de título e resumo, restaram 21 artigos, onde deveriam ter no desenvolvimento do trabalho a proposta do “circadiano” e “multiagent”. Na terceira fase, leitura parcial (introdução, metodologia e conclusão) restaram 5 artigos. Estes foram avaliados e consideraram-se apenas 2 como relacionados ao trabalho para embasamento teórico. Os trabalhos resultantes são: [Andreychenko et al. 2016, Baptista and Costa 2008].

Tabela 1. Bases e Palavras Chave: B - Cor azul - União Circadian - Multiagent

BASE	PALAVRA CHAVE
SCIENCEDIRECT SPRINGERLINK SCOPUS	(ALL ("circadian") AND ALL ("multiagent") OR ALL ("multi-agent") OR ALL ("multiagent simulation") OR ALL ("multi-agent simulation") OR ALL ("multiagent system") OR ALL ("multi-agent system") OR ALL ("multiagents") OR ALL ("multi-agents") OR ALL ("multiagents simulation") OR ALL ("multi-agents simulation") OR ALL ("multiagents simulations") OR ALL ("multi-agents simulations") OR ALL ("multiagents system") OR ALL ("multiagent systems") OR ALL ("multiagents systems") OR ALL ("multi-agents system") OR ALL ("multi-agents systems"))
PMC	“(circadian) AND multiagent”;“(circadian) AND multi-agent”;“(circadian) AND multiagent system”;“(circadian) AND multi-agent system”;“(circadian) AND multiagent simulation”;“(circadian) AND multi-agent simulation”;“(circadian) AND multiagents”;“(circadian) AND multi-agents”;“(circadian) AND multiagents simulation”;“(circadian) AND multiagents simulations”;“(circadian) AND multi-agents simulation”;“(circadian) AND multi-agents simulations”;“(circadian) AND multiagents system”;“(circadian) AND multiagents systems”;“(circadian) AND multiagent systems”;“(circadian) AND multi-agents system”;“(circadian) AND multi-agents systems”;“(circadian) AND multi-agent systems”.

Na terceira revisão sistemática **C - Cor verde - União Circadian - Pain**, que está

Tabela 2. Revisão Sistemática: B - Cor azul - União Circadian - Multiagent

	Artigos
Artigos encontrados nas bases	492
Artigos não duplicados (retirar os duplicados)	299
Após 1ª leitura - título	69
Após 2ª leitura - título e resumo	21
Após 3ª leitura - introdução, metodologia e conclusão	5
Após 4ª leitura completa	2

em andamento nas fases de leitura de título e título e resumo, tem-se um total de 499 artigos completos. Após retirar os duplicados, reduziu-se para 485 artigos.

Na quarta revisão sistemática **D - Cor roxo - União Multiagent - Pain** em andamento na fase de leitura de título e resumo, tem-se 110 artigos completos. Após retirar os artigos duplicados, reduziu-se para 103 artigos, e após a leitura do título, para 44 artigos.

Na quinta revisão sistemática **E - Cor cinza - União Circadian - Mathematical Model** considera o modelo matemático de [Borbély 1982], que rege toda a pesquisa e o modelo de implementação de [Skeldon 2014]. Na Tabela 3 visualiza-se o desenvolvimento da pesquisa. Os trabalhos resultantes são: [Borbély 1982, Daan et al. 1984, Achermann et al. 1993, Borbély and Achermann 1999, Achermann and Borbély 2003, Borbély and Achermann 2011, Borbély et al. 2016].

Tabela 3. Revisão Sistemática: E - Cor cinza - União Circadian - Mathematical Model [Borbély 1982]

	Artigos
Artigos encontrados nas bases	143
Artigos não duplicados (retirar os duplicados)	141
Após 1ª leitura - título	89
Após 2ª leitura - título e resumo	48
Após 3ª leitura - introdução, metodologia e conclusão	27
Após 4ª leitura completa	7

Na sexta revisão sistemática sobre **F - Cor laranja - União Multiagent - Biological System** esta em fase de andamento, com 168 artigos para serem analisados.

A revisão sistemática está sendo realizada entre todas as áreas que enquadram-se neste trabalho para servir de embasamento teórico. Após concluída a revisão sistemática, utilizaremos seus resultados para realizar a modelagem do ritmo circadiano e variável dor, sob a perspectiva de sistema multiagente, bem como os parâmetros, agentes e interações que ocorrem.

5. Conclusões

Como resultados preliminares deste trabalho, existem os resultados obtidos das revisões sistemáticas já concluídas e os resultados que serão obtidos nas revisões em andamento. Com as revisões já concluídas, afirma-se que existem poucos estudos que englobam as áreas de pesquisa.

Sendo como objetivo deste trabalho identificar as lacunas e obter o embasamento teórico, vislumbra-se que é necessário desenvolver um ambiente multiagente para ritmo circadiano, considerando a variável dor. O processo de revisão sistemática será um guia referencial no estudo proposto.

Referências

- Achermann, P. and Borbély, A. A. (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci*, 8(Suppl.):S683–S693.
- Achermann, P., Dijk, D.-J., Brunner, D. P., and Borbély, A. A. (1993). A model of human sleep homeostasis based on eeg slow-wave activity: quantitative comparison of data and simulations. *Brain research bulletin*, 31(1-2):97–113.
- Andreychenko, A. et al. (2016). Analyzing resilience properties in oscillatory biological systems using parametric model checking. *Biosystems*, 149:50–58.
- Baptista, T. and Costa, E. (2008). Evolution of a multi-agent system in a cyclical environment. *Theory in Biosciences*, 127(2):141–148.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum neurobiol*, 1(3):195–204.
- Borbely, A. A. and Achermann, P. (2011). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, page 431–444.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., and Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 25(2):131–143.
- Borbély, A. A. and Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms*, 14(6):559–570.
- Chapman, C. R., Casey, K., Dubner, R., Foley, K., Gracely, R., and Reading, A. (1985). Pain measurement: an overview. *Pain*, 22(1):1–31.
- 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).
- Ferber, J. (1991). L'intelligence artificielle distribuée. In *International Workshop on Expert Systems Their Applications*, number 09. Cours.
- Galvão, T. F. and Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23:183–184.
- Keele, S. et al. (2007). Guidelines for performing systematic literature reviews in software engineering. Technical report, Technical Report. EBSE.
- 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 -2019].