

ANÁLISE ESTATÍSTICA DO EFEITO DO ÓLEO ESSENCIAL DE LAVANDA (*LANVANDULA ANGUSTIFOLIA*) EM RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA.

Talita Zara Crevelim (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Vanderly Janeiro (Orientador),
Terezinha A. Guedes (Coorientadora) e-mail: talita.c10@hotmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas, PR.

Ciências Exatas e da Terra/ Probabilidade e Estatística/ Estatística

Palavras-chave: Modelo-linear-generalizado, edema, função-de-ligação

Resumo:

A *lavandula angustifolia* é uma planta da família Lamiaceae, que tem diversas propriedades terapêuticas como anticonvulsivante, ansiolítica, antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de *Lavandula angustifolia* Mill. óleo essencial de lavanda (LEO) na resposta inflamatória aguda em edemas de orelhas de ratos, edemas esses induzidos por aplicação tópica de óleo de cróton. Foram coletadas 61 observações, divididas de forma desbalanceada entre placebo, um fármaco de referência (*Dexametasano*), e LEO. Na utilização do LEO foram considerados seis níveis de concentração do produto, totalizando assim 8 tipos de tratamentos. Existem várias metodologias que podem ser aplicadas para a verificação de diferenças significativas entre tratamentos, neste trabalho a metodologia estuda, após um breve reconhecimento da variável resposta, foi o de Modelos Lineares Generalizados. Essa metodologia não exige o cumprimento da suposição de normalidade dos dados, apenas que a distribuição adotada pertença à família exponencial. No estudo, foi considerada a distribuição gama, pois as observações eram obrigatoriamente positivas e diferentes de zero. Ajustou-se considerando todas as possíveis funções de ligação e verificou-se qual melhor representava os dados.

Introdução

Em experimentos sobre cura de edemas uma das formas de mensurar o poder de cura de um novo fármaco é por meio da diferença de pesos entre dois edemas no mesmo indivíduo, sendo um dos edemas tratado com fármaco de referência ou sem (caso controle) e outro com o fármaco de interesse. Desta forma a resposta observada será contínua pertencente ao conjunto dos números reais.

Em seus trabalhos, autores como Cardia et al. (2018), utiliza análise de variância para comparar os tratamentos, esta metodologia requer a suposição de distribuição Normal para a variável resposta. Uma outra abordagem, pode ser o uso de modelos lineares generalizados (MLG). Nelder e Wedderburn (1972) propuseram GLM como sendo uma extensão dos modelos de regressão simples e múltipla. Em MLG, a suposição de normalidade dos dados não é necessária, tendo assim, a liberdade de

utilizar qualquer distribuição aos dados, desde que ela pertença à família exponencial. Cada distribuição pertencente à família exponencial tem consigo funções de ligação específicas que são responsáveis por modelar a média de forma a torná-la linear.

Esse estudo busca verificar a diferença no processo de cura de um edema na orelha quando utilizado um medicamento placebo, o fármaco de referência (*Dexametasona*) e o óleo essencial de lavanda (LEO). E tem como principal interesse responder essa questão com uso de GLM, em particular, a utilização da distribuição gama, com as funções de ligação disponíveis na função `glm` do pacote `stats` do ambiente estatístico R (R Core Team, 2019).

Materiais e métodos

O experimento foi conduzido no Laboratório da Universidade Estadual de Maringá, sendo unidades experimentais 61 ratos machos suíços pesando entre 20 e 30 gramas cada (Comitê de Ética em Experimentação Animal Universidade Estadual de Maringá - CEEA / UEM 3024210315). Induziu-se um edema (inflamação) nas duas orelhas dos ratos. Sendo uma tratada com o fármaco de interesse a outra não. Como o objetivo do estudo era verificar o efeito do fármaco, após 6 horas os ratos foram eutanasiados e a diferença dos pesos dos edemas de cada animal foi registrado.

Os medicamentos utilizados para comparação foram: o fármaco de referência (*Dexametasona*), o Óleo essencial de lavanda (LEO) e um placebo. Ao se utilizar o LEO foram considerados 6 níveis de concentração do produto, sendo eles: 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2.5 e 5, assim totalizando 8 tratamentos distintos. Os grupos eram todos desbalanceados, variando de 6 a 13 observações (ratos) por grupos.

Para analisar o experimento foi-se utilizado a metodologia de Modelos Lineares Generalizados, considerando as distribuições gama com as suas 3 funções de ligação disponíveis no pacote `stats`.

A distribuição gama pertence à família de distribuições contínuas de dois parâmetros, considerando o parâmetro de forma α e de escala s temos a função densidade expressa a seguir:

$$f(x) = \frac{x^{(\alpha-1)} e^{-(x/s)}}{s^\alpha \Gamma(\alpha)}, \quad \text{para } x \geq 0, \alpha > 0 \text{ e } s > 0.$$

Nos GLM's o principal interesse é modelar a média de forma que as variáveis explicativas estejam associadas a variável resposta de forma linear. Sendo assim, haverá uma transformação na variável resposta, em que essa transformação é conhecida como função de ligação. Como mencionado anteriormente, a distribuição gama tem 3 funções de ligações diferentes disponíveis no ambiente R, as quais são apresentadas na Tabela 1, com seu respectivo modelo.

Tabela 1 – Funções de ligação e respectivos modelos da distribuição gama disponíveis na função `glm` do pacote `stats` do ambiente estatístico R (R Core Team, 2019)

Função de ligação	Modelo
Identidade	$\mu_i = \beta_0 + \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, 61; j = 1, 2, \dots, 7$
Log	$\ln(\mu_i) = \beta_0 + \beta_j x_{ij}, \quad i = 1, 2, \dots, 61; j = 1, 2, \dots, 7$

Inversa

$$\frac{1}{\mu_i} = \beta_0 + \beta_j x_{ij} \quad i = 1, 2, \dots, 61; j = 1, 2, \dots, 7$$

Resultados e Discussão

Inicialmente, foi realizada o cálculo de medidas resumos, para um primeiro reconhecimento e descritiva dos dados, como pode ser visto na Tabela 2

Tabela 2 – Medidas resumo de cada tratamento

Medidas resumo	Placebo	Dexa	LEO0.125	LEO0.25	LEO0.5	LEO1	LEO2.5	LEO5
Média	7,43	1,58	5,88	3,65	4,85	5,22	8,66	6,23
Desvio padrão	1,53	0,45	1,78	1,89	0,54	0,94	1,14	0,91
Mediana	6,90	1,65	6	3,55	4,90	4,85	8	5,80
Coeficiente de variação	20,59	28,11	30,24	51,89	11,20	17,96	13,13	14,56

Podemos verificar que os coeficientes de variação entre os tratamentos são muito distintos um dos outros, com a diferença entre os valores discrepantes, nos sugerindo assim a não normalidade dos dados, como já era esperado pela forma de coleta dos dados. Logo, temos que verificar qual a possível distribuição se ajusta adequadamente, onde por uma rápida observação nos dados, verificamos que todas as respostas são positivas e diferentes de zero, sendo assim, uma das distribuições sugeridas em literatura, é a distribuição gama. Ao qual foi utilizada para ajustar os dados.

Após a modelagem dos dados, verificou-se que para todas as funções de ligação ajustaram de forma consideravelmente bem aos dados, com pouca diferença entre os ajustes. Sendo assim, foi possível escolher dentre elas a mais simplificada, para melhor interpretação dos dados, ou seja, a função de ligação identidade. Na Tabela 3 temos os valores ajustados.

Tabela 3 – Estimativas e significâncias do ajuste do modelo

	Estimativa	Desvio padrão do erro	Estatística t	Valor-p
Intercepto	7,43	0,57	13,08	0,00 ***
Dexa	-5,85	0,60	-9,82	0,00 ***
LEO0.125	-1,55	0,77	-2,03	0,048 *
LEO0.25	-3,78	0,67	-5,64	0,00 ***
LEO0.5	-2,58	0,79	-3,28	0,002 **
LEO1	-2,21	0,82	-2,71	0,009 **
LEO2.5	1,23	1,21	1,02	0,314
LEO5	-1,20	0,86	-1,39	0,169

Em que “*” na coluna de valor-p representa resultado significativo quando comparado ao placebo.

Podemos observar pela Tabela 3, que as doses de 2.5 e 5 de LEO não tem diferença significativa quando comparadas ao placebo. Logo com as estimativas obtidas, temos o seguinte modelo ajustado

$$\mu = 7,43 - 5,85Dexa - 1,55LEO0.125 - 3,78LEO0.25 - 2,58LEO0.5 - 2,21LEO1.$$

Conclusões

Com as estimativas obtidas pelo ajuste do modelo se pode verificar a diferença significativa de cada tratamento quando comparado ao placebo, sem que haja a necessidade de normalidade dos dados.

Também podemos verificar que as doses mais elevadas de LEO não foram significantes, ou seja, com dose elevada pode se ter o mesmo efeito de quando não utilizado medicamento.

Agradecimentos

Agradecemos a Capes e CNPQ pela oportunidade que nos deram de ter acesso a novos conhecimentos que nos enriqueceram e com certeza nos ajudarão para o nosso desenvolvimento no futuro.

Referências

CARDIA, G. F. E. et al., “Effect of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Acute Inflammatory Response”, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Vol. 2018, p. 1-11, 2018

DEMÉTRIO, C. G. B. “Modelos Lineares Generalizados em Experimentação Agrônômica”. ESALQ/USP, 2002.

PAULA. G. A. “MODELOS DE REGRESSÃO com apoio computacional” São Paulo, 2013.

PINHEIRO, C. J.; BATES, D. M. “Mixed-effects models in S and S-PLUS”. New York: Springer-Verlag, 2000.

R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. < <https://www.R-project.org/>.>