

Uma aplicação dos modelos lineares generalizados via regressão logística para estudo de ocorrência de infecção em cirurgias odontológicas

Cristiane Mariana Rodrigues da Silva ¹, Pollyane Vieira da Silva ², Valdemiro Piedade Vidas ³, Clarice Garcia Borges Demétrio ⁴, Ananda Schilltler Barreto ⁵, Paulo Afonso de Oliveira Jr ⁶

Introdução

A exodontia de terceiro molar inferior é o procedimento mais comum realizado pelos cirurgiões buco-maxilo-faciais em todo o mundo (CANKAYA, et al., 2011). Como todo tipo de cirurgia, possui riscos, acidentes e complicações que podem acometer os pacientes (AZENHA, et al. 2014, CHIAPASCO, et al., 1993). Dentre elas, a osteíte alveolar e a infecção do campo cirúrgico são as duas complicações pós-operatórias mais comumente relacionadas à remoção do terceiro molar (BUI, et al., 2003), que na grande maioria das vezes torna este tipo de procedimento uma experiência desagradável para os pacientes que se submetem a ela.

A cirurgia dentoalveolar pode ser considerada contaminada ou potencialmente contaminada (KACZMARZYK, et al., 2007; LASKIN, 2003). A colonização bacteriana desses tecidos é alta e uma flora microbiana heterogênea está presente. Estes incluem cocos Gram-positivos (estreptococos, estafilococos), organismos aeróbicos e anaeróbicos e bactérias aeróbicas gram-negativas (WEBER, 1997; CALLENDER, 1999).

Em cirurgias eletivas programadas tem-se a oportunidade única de preparar nossos pacientes para o procedimento cirúrgico prevenindo de maneira eficaz a tríade dor, edema e infecção, sintomas de ocorrências clássicas dos procedimentos cirúrgicos invasivos. Esses cuidados preventivos visam propiciar a estes pacientes um pós operatório mais confortável e livre de complicações secundárias à cirurgia e para tal o uso de medicações é inevitável.

A utilização da profilaxia deve ser bem ponderada e indicada nos pacientes submetidos a cirurgias mais invasivas em que se façam necessárias osteotomias em um ou mais sítios operatórios ou em pacientes portadores de doenças pré existentes ou imunocomprometidos (LASKIN, et al., 2003; NISHIMURA, et al., 2008).

O controle eficiente da inflamação tem um papel importante, os efeitos profiláticos e preemptivos de várias drogas têm sido investigados, e os resultados têm apoiado amplamente o uso de corticosteroides (MEHRA, et al., 2013; SOTTO-MAIOR, et al., 2011).

Por meio das considerações citadas anteriormente, propõe-se neste trabalho avaliar a eficácia de 2 protocolos medicamentosos para controle da dor e complicações pós-operatórias, tendo como base a dificuldade/tempo cirúrgico, número de sítios cirúrgicos, magnitude do trauma e condições clínicas sistêmicas dos pacientes; comparar a efetividade da profilaxia antibiótica versus tratamento preemptivo; comparar os medicamentos Dexametasona e Celestone Soluspan e avaliar até que ponto a utilização dessas drogas

¹ESALQ/USP e-mail: *cmrsilva@usp.br*

²ESALQ/USP. e-mail: *vieira_polly@usp.br*

³ESALQ/USP. e-mail: *val_vidas@usp.br*

⁴ESALQ/USP. e-mail: *clarice.demetrio@usp.br*

⁵CEOPA. e-mail: *ananda_schlittler@hotmail.com*

⁶CEOPA. e-mail: *pauloafj@terra.com.br*

influenciam clinicamente na integridade do sistema imunológico do paciente e se isso pode influenciar a taxa de quadros infecciosos no pós operatório. As análises quantitativas propostas neste trabalho serão representadas por uma modelagem estatística por meio de uma regressão logística.

Material e Métodos

Os dados utilizados neste trabalho são referentes a 113 pacientes submetidos à cirurgia odontológica em uma clínica especializada, na cidade de Piracicaba entre 2003 e 2018. Os protocolos pré operatórios utilizados foram profilático e preemptivo.

As cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião seguindo rígidas normas de assepsia e antisepsia, utilizando campos e luvas estéreis. As drogas e antibióticos utilizados foram escolhidos segundo as normas de utilização de antibióticos profiláticos observando seu espectro de ação eficaz contra os germes comumente presentes na cavidade oral, utilizando cefalosporinas de primeira geração sendo as cefalexinas na profilaxia, devido a seu curto período posológico e o cefadroxil 500mg no tratamento preemptivo conforme recomendação do ministério da saúde quanto à utilização de antibióticos profiláticos.

A sequência cirúrgica foi 38, 28, 48 e no final 18, quando eram extraídos os 4 elementos em uma única sessão por padronização e esta sequência pode ser observada na Figura 1. Nas cirurgias, foram utilizadas peças multiplicadoras com irrigação externa sem uso de alta rotação e foram seguidos todos os princípios de assepsia e antisepsia intra e extra oral, com uso de campos estéreis.



Figura 1: Numeração dos Dentes

O fator preponderante para a indicação de um protocolo ou outro estava sempre associado ao grau de dificuldade da cirurgia ou número de elementos a serem extraídos em uma única sessão, considerando para tal o tempo cirúrgico e a magnitude do trauma cirúrgico. Nos pacientes com histórico de alergia à cefalosporina ou penicilina, ambos que apresentam anel betalactâmico, foi utilizada a clindamicina 300mg.

Foram registradas algumas características dos pacientes, dentre elas a variável resposta Y : **Infecção** (0 = não, 1 = sim), além das covariáveis: X_1 : **Sexo** (0 = feminino, 1 = masculino); X_2 : **Idade** (em anos); X_3 : **Número de dentes extraídos** (1; 2; 3; 4; e > 4); X_4 : **Tipo de protocolo pré-operatório** (1 = profilático, 2 = preemptivo); X_5 : **Complicação na cirurgia** (0 = sem complicação, 1 = com complicação); X_6 : **Grau de dificuldade da cirurgia** (0 = baixo, 1 = médio, 2 = alto); e X_7 : **Tipo de tratamento medicamentoso** (1 = celestone, 2 = dexametasona).

Para as análises estatísticas do trabalho foram utilizadas, inicialmente, algumas medidas descritivas para obter mais informações sobre as variáveis em estudo. Em relação à análise inferencial, foi aplicado o teste de hipótese de independência Qui-quadrado (χ^2) para verificar se existia alguma dependência entre as covariáveis. Quanto menor a dependência entre as variáveis, menor o valor da estatística de teste χ^2 , calculado pela seguinte expressão:

$$\chi^2 = \sum \frac{(Fo - Fe)^2}{Fe}, \text{ com } gl = (L - 1)(C - 1)$$

em que Fo é a frequência observada, Fe dado por $Fe = \frac{\text{total da linha} \times \text{total da coluna}}{\text{total geral}}$ é a frequência esperada, L é o número de linhas e C é o número de colunas. Se p-valor encontrado da estatística χ^2 for menor que o valor do nível de significância adotado α , rejeitamos a hipótese nula de que as covariáveis estão associadas. Neste trabalho foi utilizado o nível α de 5%

Como há o interesse em se descrever alguma associação existente entre as covariáveis e a variável resposta infecção, foi utilizado um modelo de regressão, em especial, um modelo linear generalizado via regressão múltipla para dados binários, pois a variável resposta é do tipo binária com mais de uma covariável. Os Modelos Lineares Generalizados (MLG's) propostos por Nelder e Wedderburn (1972) são uma extensão dos modelos de regressão simples e múltipla. Eles possibilitam utilizar outras distribuições para os erros e uma função de ligação relacionando a média da variável resposta à combinação linear das variáveis explicativas.

De uma maneira geral, para se enquadrar na classe dos MLG's, é necessário que a função (probabilidade ou densidade) da variável resposta Y pertença à família exponencial. Uma distribuição é da família exponencial caso sua função possa ser descrita sob a seguinte estrutura:

$$f(y|\theta; \phi) = \exp \{ \phi^{-1}(y\theta - b(\theta)) + c(y; \phi) \}, \quad (1)$$

em que y representa a variável de interesse; θ é o parâmetro natural; ϕ é o parâmetro de dispersão do modelo (PAULA, 2010; CORDEIRO e DEMÉTRIO, 2013); $b(\cdot)$ e $c(\cdot)$ são funções conhecidas. Calculando-se as derivadas de primeira e segunda ordem da função $b(\theta)$, pode-se obter a média e a variância da variável Y , $E(Y) = b'(\theta)$ e $Var(Y) = \phi b''(\theta)$ respectivamente.

Visto algumas características da família exponencial, serão descritos os três componentes que formam um MLG representados por: **variável resposta**, componente aleatório do modelo, tem uma distribuição pertencente a família de distribuições (1) que engloba várias distribuições, dentre elas a binomial para dados de contagem; **covariáveis** que entram na forma de uma estrutura linear, constituindo o componente sistemático do modelo representado por $\eta = \exp(X_i^T \beta)$, em que x_i^T é o vetor de covariáveis da matriz de delineamento \mathbf{X} e $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)^T$ é o vetor de parâmetros desconhecidos a serem estimados; e **a função de ligação**, que faz a ligação entre os componentes aleatório e sistemático e é definida como $E(Y) = g^{-1}(\eta) = g^{-1}(\exp(X_i^T \beta))$. Neste trabalho foram consideradas as funções de ligação: Probit, Logito e Complemento log-log.

A estimação dos coeficientes dos MLG's baseia-se na maximização da função de log-verossimilhança que possui a distribuição desrita em (1). Entretanto, a maximização dessa função depende da utilização de métodos numéricos não abordados no trabalho.

Para verificar a adequação dos modelos, utilizou-se o gráfico normal de probabilidades com envelope de simulação (MORAL, et al, 2017). Segundo Daniel (1959), o gráfico semi-

normal pode ser utilizado para identificar efeitos significativos e detectar a presença de valores discrepantes (*outliers*) nos dados.

Resultados e Discussão

Os resultados descritivos e inferenciais estão resumidos nas Tabelas 1 e 2 elaboradas com o auxílio do *software R*. Verificou-se que, em relação aos 113 pacientes em estudo, 95 (84%) não tiveram infecção enquanto 18 pacientes (16%) tiveram infecção, mostrando um desbalanceamento na proporção desses pacientes em relação à variável resposta estudada. Além disso, tem-se que as frequências relativas das covariáveis estudadas possuem, em sua maioria, valores próximos, indicando, que essas covariáveis não possuem resultados distintos para pacientes com ou sem infecção. Para a covariável idade dos pacientes nota-se que as medidas de tendência central como a média, mediana, quartis e de variabilidade apresentam comportamentos diferentes para os pacientes com e sem infecção, além de se ter um comportamento assimétrico à direita da distribuição das idades e com algumas observações atípicas.

A próxima etapa foi verificar a existência de alguma associação entre as covariáveis utilizando o teste qui quadrado (χ^2). Pela Tabela 1, pode-se observar que a covariável X_3 (Número de dentes extraídos) possui uma associação com a covariável X_6 (Grau de dificuldade da cirurgia); a covariável X_4 (Tipo de protocolo pré-operatório) possui uma associação com as covariáveis X_6 (Grau de dificuldade da cirurgia) e X_7 (Tipo de tratamento medicamentoso), e que a covariável X_6 (Grau de dificuldade da cirurgia) possui uma relação com a covariável X_7 (Tipo de tratamento medicamentoso).

Tabela 1: Matriz de algumas covariáveis sob estudo com seus respectivos p-valores de associação.

Variáveis	X_1	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
X_1	-	0.4094	0.6720	0.4767	0.8328	0.2127
X_3	0.4094	-	0.3290	0.6481	0.034	0.2110
X_4	0.6720	0.3290	-	0.9119	0.015	0.001
X_5	0.4767	0.6481	0.9119	-	0.2447	0.0686
X_6	0.8328	0.034	0.015	0.2447	-	0.022
X_7	0.2127	0.2110	0.001	0.0686	0.022	-

Após discussão com os pesquisadores, ficou decidido que a covariável grau de dificuldade seria retirada na análise. Portanto, todas as covariáveis foram analisadas com exceção da variável grau de dificuldade. Essas covariáveis foram utilizadas para verificar quais delas têm influência na variável resposta infecção usando-se um modelo de regressão. Como a variável resposta Infecção é do tipo binária, utilizou-se um modelo de regressão para dados binários com funções de ligação probito e logístico, além da função de ligação complemento log-log, pois através das análises iniciais foi verificado um desbalanceamento na proporção de indivíduos que tiveram ou não tiveram infecção.

Pela Tabela 2, tem-se que os modelos apresentaram resultados semelhantes e após as verificações das significâncias dos parâmetros e as adequações do modelo com a utilização do gráfico normal de probabilidades com envelope de simulação, optou-se por utilizar a função de ligação Logística, pois é um dos métodos mais conhecidos nos modelos de regressão e um dos mais aplicados em diversas áreas, dentre elas a área biológica.

Tabela 2: Modelos de regressão binária com as covariáveis Idade e Número de dentes extraídos sem a interação.

Parâmetros	Probit			Logístico			C. Log-Log		
	Estimativas	E.P.	p-valor	Estimativas	E.P.	p-valor	Estimativas	E.P.	p-valor
β_0	-3,0354	0,8942	0,0006	-5,3590	1,6535	0,0011	-5,0185	1,4529	0,0005
β_1	0,0392	0,0185	0,0345	0,0703	0,0325	0,0307	0,0607	0,0278	0,0292
β_3	0,3121	0,1606	0,0520	0,5648	0,2946	0,0552	0,5058	0,2564	0,0485
AIC	99,1190			99,1240			99,2120		

Portanto o modelo de regressão binomial com função de ligação logístico final é dado por:

Modelo Logístico $(\pi_i) = \log\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right) = -5,3590 + 0,0703 \cdot \text{Idade}_i + 0,5648 \cdot \text{Número de dentes extraídos}_i$. $i=1,2,\dots,113$.

Como adotou-se um modelo logístico, podem-se fazer algumas interpretações sobre os parâmetros estimados, como por exemplo a *odds ratio*, chamada de razão de chances. Portanto, para as variáveis Idade e Número de dentes extraídos, as razões de chances são interpretados da seguinte forma: As chances de se obter infecção a cada ano de idade é de $\exp(0,0703) = 1,07283$; Caso estivéssemos interessados em um intervalo maior na diferença, por exemplo, 4 anos, nesse caso, a cada aumento em 4 anos, a chance de obter a infecção é de $\exp(4 \times 0,0703) = 1,3247$; e as chances de se obter infecção para cada dente extraído é de $\exp(0,5648) = 1,7590$.

Conclusão

Conclui-se neste trabalho, que dentre as variáveis em pesquisa, somente as variáveis Idade, Número de dentes extraídos e Complicação da cirurgia foram significativas em relação à variável Infecção. Todos os modelos binomiais com funções de ligação probit, logit e complemento log-log ajustaram-se bem aos dados, contudo o modelo que continha as variáveis Idade e Número de dentes extraídos foi o melhor considerando um nível de 5% de significância. Para as três funções de ligação obtiveram-se resultados semelhantes. Portanto, optou-se pela logit, pela facilidade de interpretação dos parâmetros e pelo uso decorrente em artigos na área odontológica.

Referencias Bibliográficas

Azenha, M.R.; Kato, R. B.; Bueno, R. B.; Neto, P. J.; Ribeiro, M. C. **Accidents and complications associated to third molar surgeries performed by dentistry students**. Oral Maxillofac Surg, 2014.

Bui, Chi H.; Seldin, E. B.; Dodson, T. B. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2003, 61.12: 1379-1389.

Callender, D. L. **Antibiotic prophylaxis in head and neck oncologic surgery: The role of gram negative coverage**. Ear Nose Throat, 1997.

- Cankaya, A. B.; Erdem, M. A.; Cakarar, S.; Cifter, M. **Iatrogenic Mandibular Fracture Associated with Third Molar Removal**. Cuneyt Korhan Oral, 2011.
- Chiapasco, M.; De Cicco, L.; Marrone, G. **Side effects and complications associated with third molar surgery**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993
- Daniel, C. **Use of half-normal plots in interpreting factorial two-level experiments**. Technometrics, v. 1, n. 4, p. 311-341, 1959.
- Kaczmarzyk, T.; Wichlinski, J.; Stypulkowska, J.; et al **Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery**. Int J Oral Maxillofac Surg, 2007.
- Laskin, D. M. **The use of prophylactic antibiotics for the prevention of postoperative infections**. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 2003.
- Mehra, P.; Reebye, U.; Nadershah, M.; Cottrell, D. **Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial**. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013.
- Moral, R. A., Hinde, J., Demétrio, C. G. (2017). Half-normal plots and overdispersed models in R: The hnp package. J. Stat. Softw, 81, 23.
- Nelder, J. A.; Wedderburn, R. W.M. Generalized linear models. Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General), 1972, 135.3: 370-384.
- Nishimura, R. A.; Carabello, B. A.; Faxon, D. P.; et al **ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**. Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesia, 2008.
- Paula, G. A. **Modelos de regressão com apoio computacional**. Instituto de Matemática e Estatística Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil–Dezembro de, 2010.
- R Core Team (2013). **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ;URL: <https://www.R-project.org/>.
- Sotto-Maior, B. S., Senna, P. M.; Assis, N. M. S. P.; **Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery**. J Craniofac Surg, 2011.
- Weber, R. S. **Wound infection in head and neck surgery: Implications for perioperative antibiotic treatment**. Ear Nose Throat, 1997.