Apresentação Artigo: **Staplin et. al (2016)** - Use of Causal Diagrams to Inform the Design and Interpretation of Observational Studies: an Example from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP)

João Morais
Epidemiologia - Conceitos e Métodos III
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Março de 2025

Sumário

Contextualização

- Vieses em estudos epidemiológicos

Contextualização

- Vieses em estudos epidemiológicos
- Viés de **confundimento**

Contextualização

- Vieses em estudos epidemiológicos
- Viés de **confundimento**
- Algumas formas de controle:
  - Ajuste (modelagem)
  - Estratificação

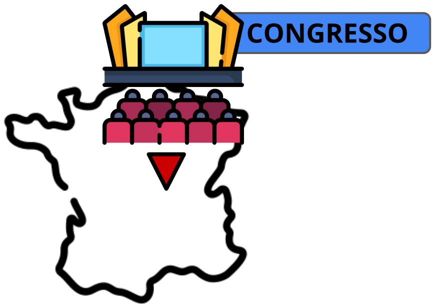
Contextualização

- Vieses em estudos epidemiológicos
- Viés de **confundimento**
- Algumas formas de controle:
  - Ajuste (modelagem)
  - Estratificação
- Ajustar por mais variáveis nem sempre é benéfico

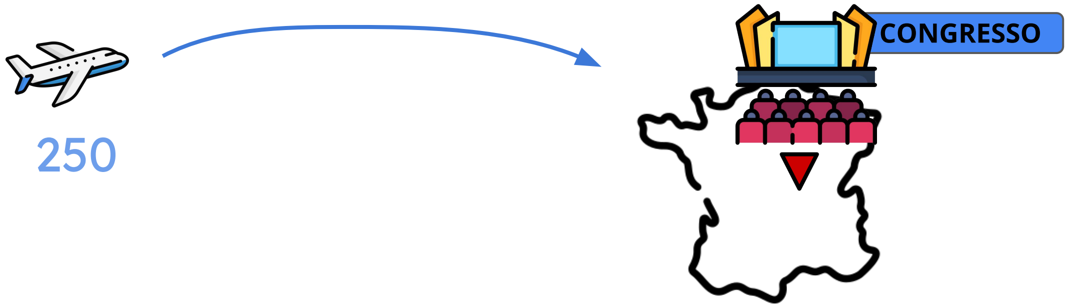
Contextualização

- Vieses em estudos epidemiológicos
- Viés de **confundimento**
- Algumas formas de controle:
  - Ajuste (modelagem)
  - Estratificação
- Ajustar por mais variáveis nem sempre é benéfico
- Uso de **diagramas causais** para identificação do conjunto adequado das variáveis de ajuste

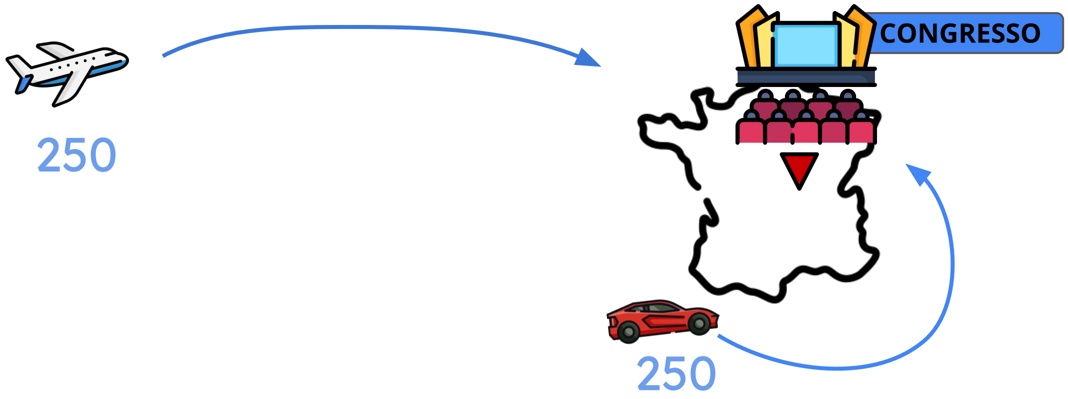
Exemplo: pesquisadores em um congresso



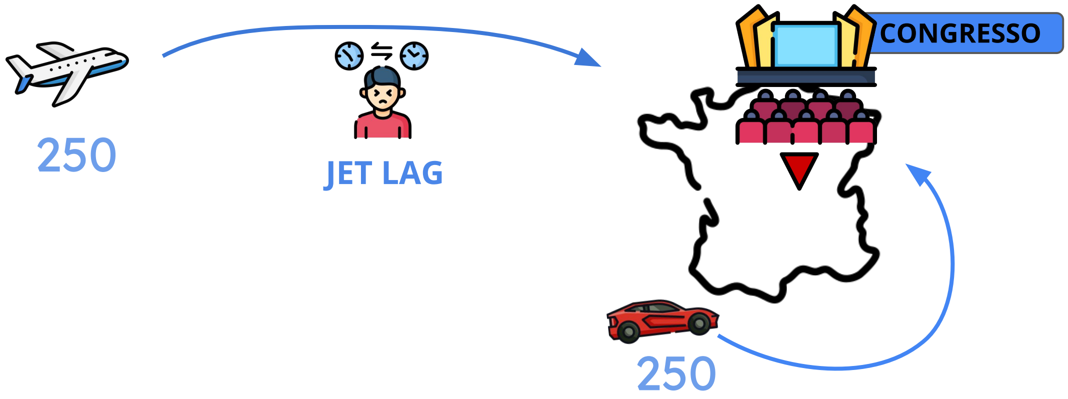
Exemplo: pesquisadores em um congresso



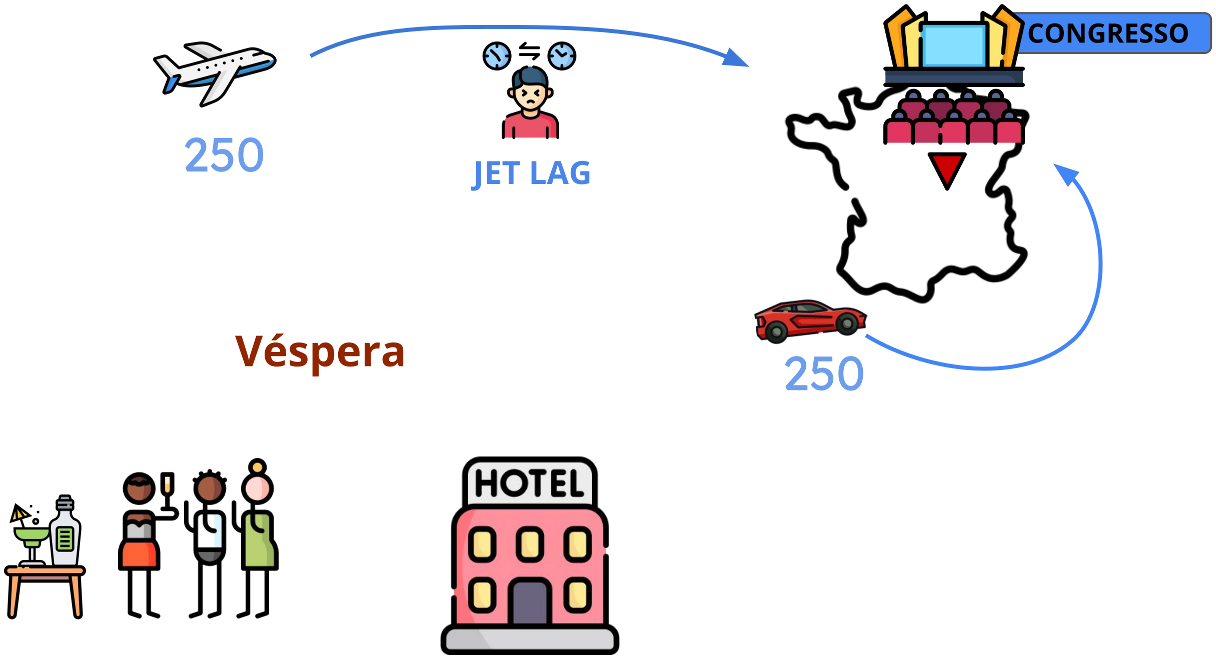
Exemplo: pesquisadores em um congresso



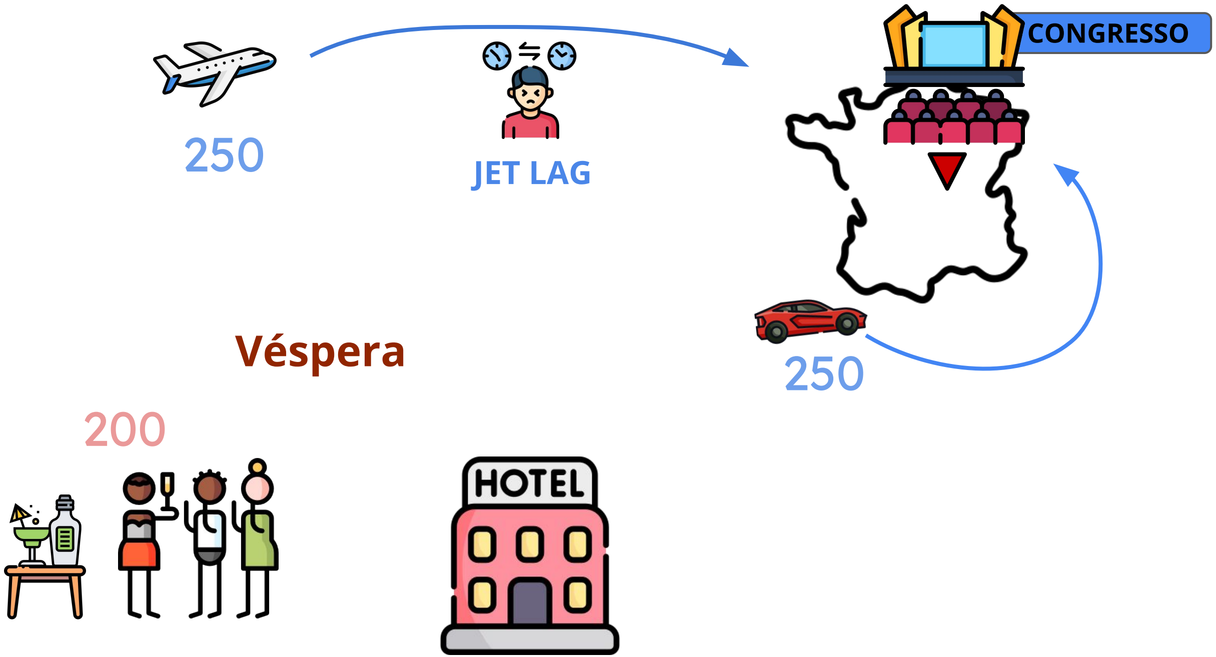
Exemplo: pesquisadores em um congresso



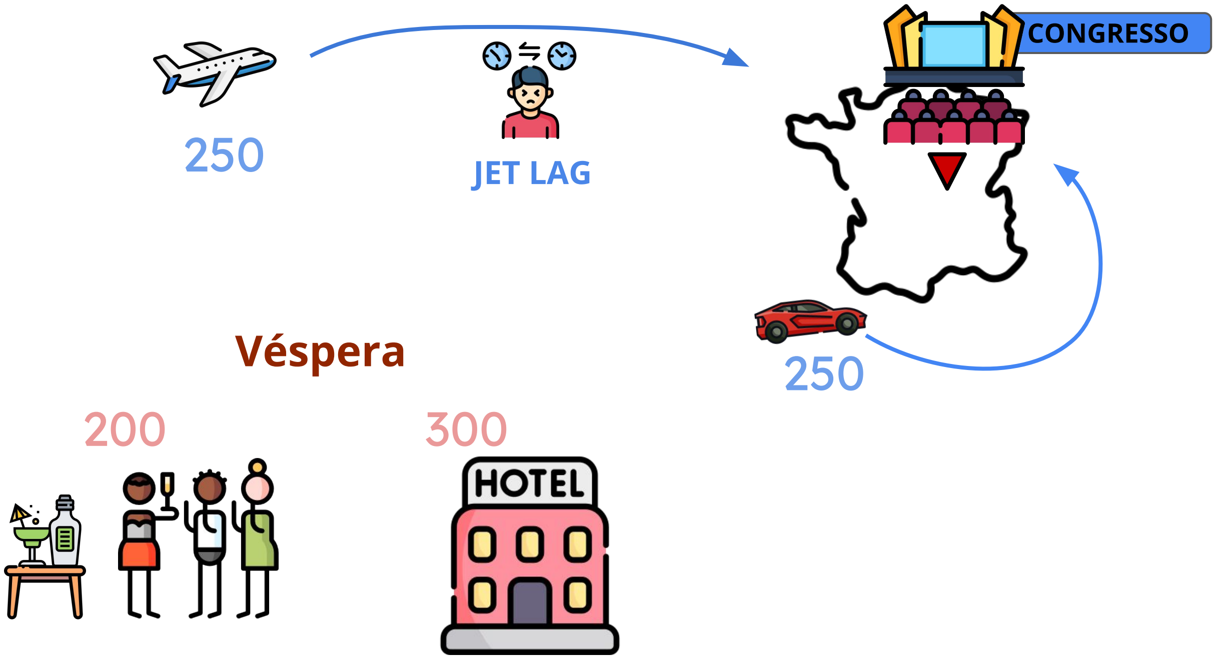
Exemplo: pesquisadores em um congresso



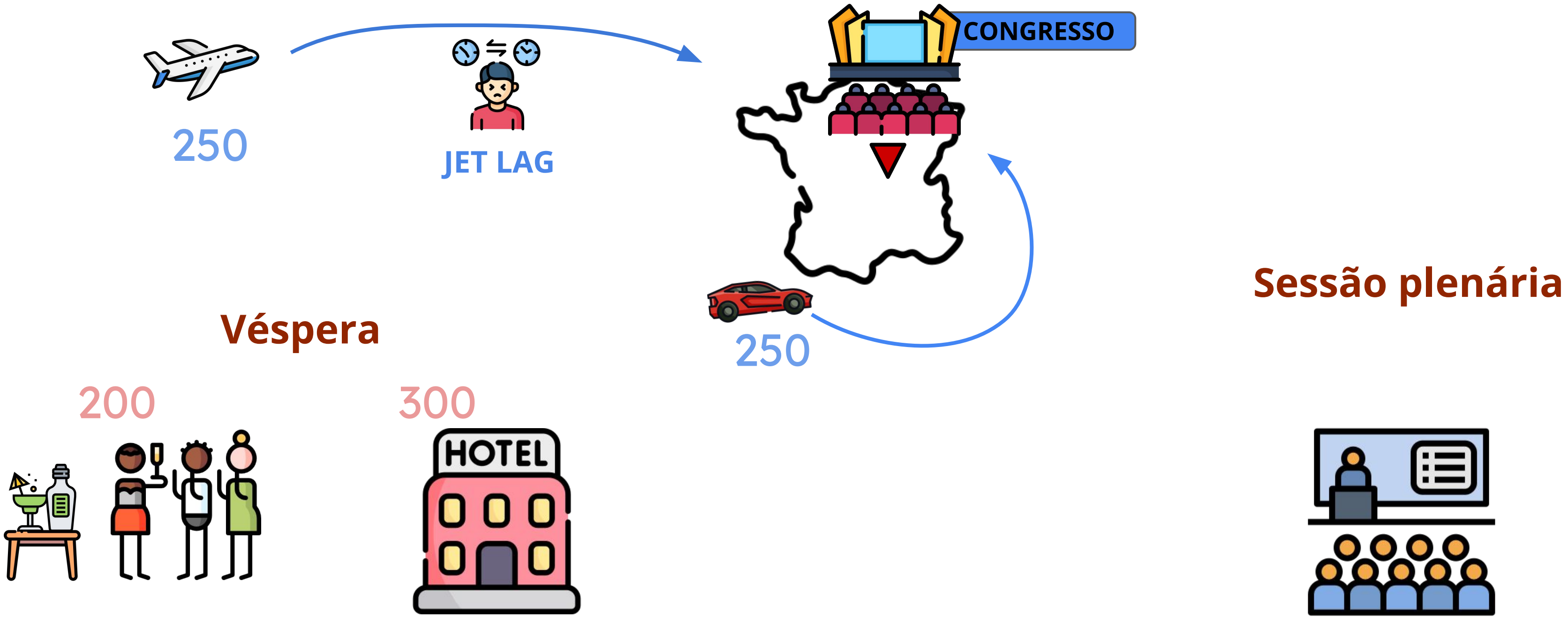
Exemplo: pesquisadores em um congresso



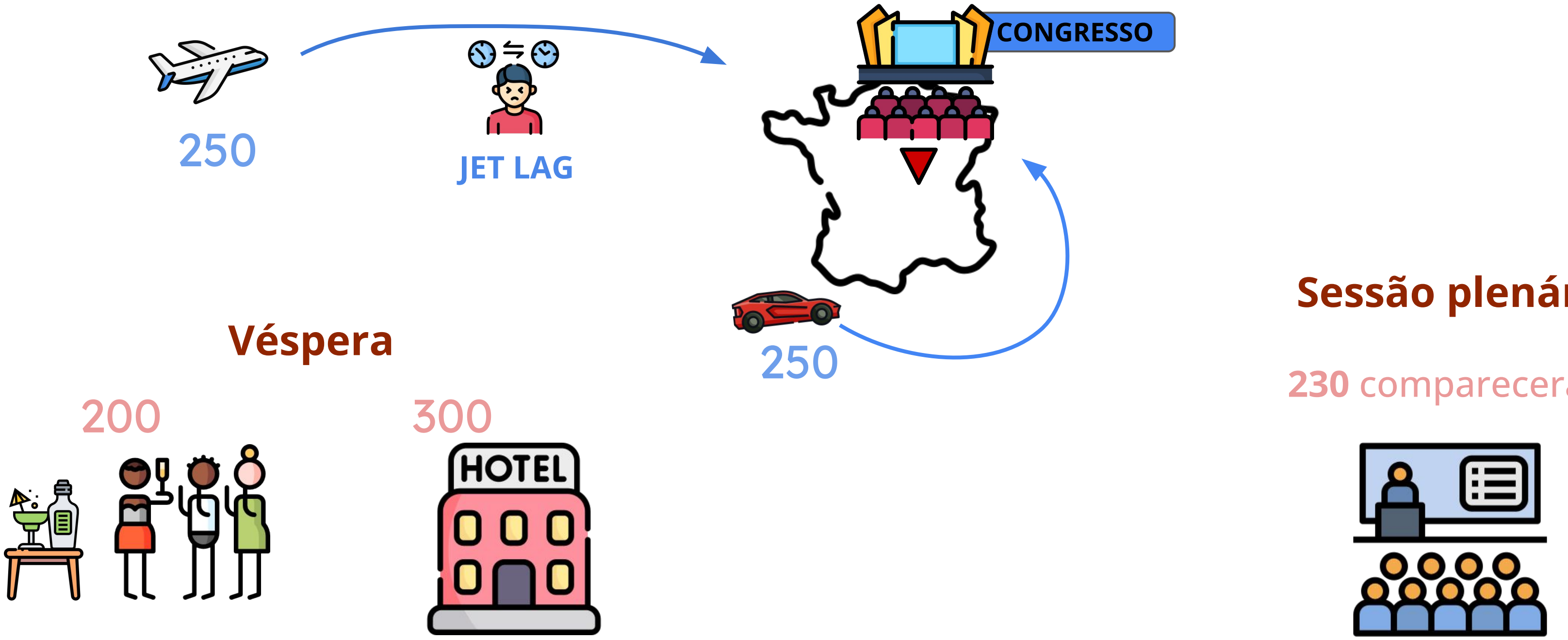
Exemplo: pesquisadores em um congresso



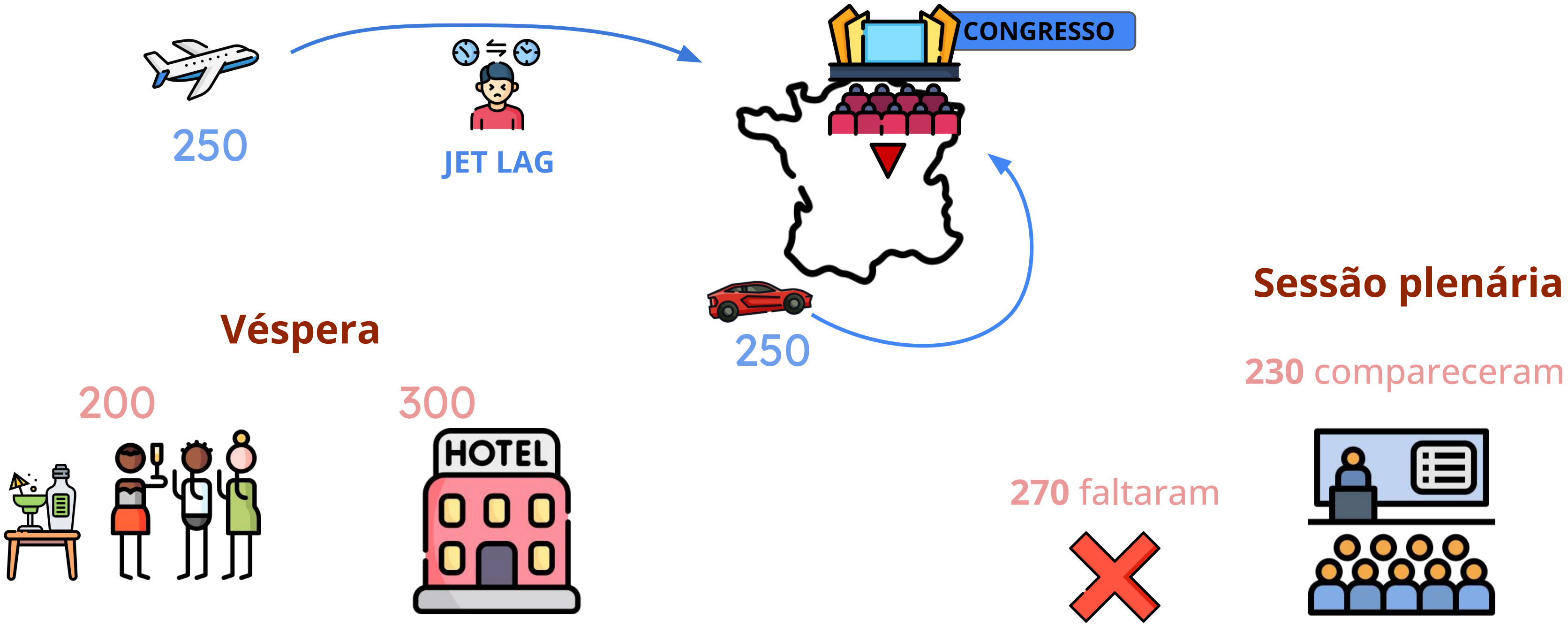
Exemplo: pesquisadores em um congresso



Exemplo: pesquisadores em um congresso



Exemplo: pesquisadores em um congresso

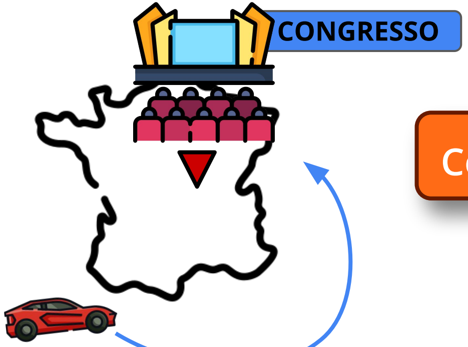


Exemplo hipotético

Exemplo: pesquisadores em um congresso

250

JET LAG



250

Consumo de álcool ⟶Jet lag?

Véspera

200

300

HOTEL

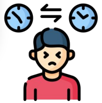
Sessão plenária

230 compareceram

270 faltaram

Exemplo: pesquisadores em um congresso

Consumo de álcool ⟶Jet lag?



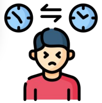
Exemplo hipotético

Exemplo: pesquisadores em um congresso

Table 1. Hypothetical example illustrating the association between drinking alcohol at the conference reception and suffering from jet lag the next day before and after stratification for whether the delegate attended the plenary session

Delegate Classification	Jet Lag	
	Yes	No
A		
Drank alcohol at reception		
Yes	100	100
No	150	150

Consumo de álcool ⟶Jet lag?

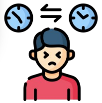


Exemplo: pesquisadores em um congresso

Table 1. Hypothetical example illustrating the association between drinking alcohol at the conference reception and suffering from jet lag the next day before and after stratification for whether the delegate attended the plenary session

Delegate Classification	Jet Lag	
	Yes	No
A		
Drank alcohol at reception		
Yes	100	100
No	150	150

Consumo de álcool ⟶Jet lag?



OR: (100/100)/(150/150) = **1,0** [0,70-1,43]

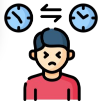
Exemplo: pesquisadores em um congresso

Table 1. Hypothetical example illustrating the association between drinking alcohol at the conference reception and suffering from jet lag the next day before and after stratification for whether the delegate attended the plenary session

Delegate Classification	Jet Lag Yes	Jet Lag No
A		
Drank alcohol at reception		
Yes	100	100
No	150	150
B		
Delegate missed plenary session		
Drank alcohol at reception		
Yes	80	60
No	100	30
Delegate attended plenary session		
Drank alcohol at reception		
Yes	20	40
No	50	120

Odds ratio for A is $\frac{100/100}{150/150} = 1$. Mantel–Haenszel odds ratio for B is $\frac{(30 \times 80)/270 + (120 \times 20)/230}{(100 \times 60)/270 + (50 \times 40)/230} = 0.63$.

Consumo de álcool ⟶Jet lag?



OR: (100/100)/(150/150) = **1,0** [0,70-1,43]

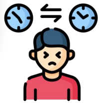
Exemplo: pesquisadores em um congresso

Table 1. Hypothetical example illustrating the association between drinking alcohol at the conference reception and suffering from jet lag the next day before and after stratification for whether the delegate attended the plenary session

Delegate Classification	Jet Lag Yes	Jet Lag No
A		
Drank alcohol at reception		
Yes	100	100
No	150	150
B		
Delegate missed plenary session		
Drank alcohol at reception		
Yes	80	60
No	100	30
Delegate attended plenary session		
Drank alcohol at reception		
Yes	20	40
No	50	120

Odds ratio for A is $\frac{100/100}{150/150} = 1$. Mantel–Haenszel odds ratio for B is $\frac{(30 \times 80)/270 + (120 \times 20)/230}{(100 \times 60)/270 + (50 \times 40)/230} = 0.63$.

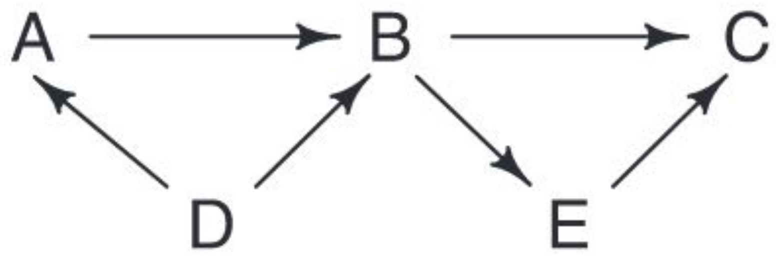
Consumo de álcool ⟶Jet lag?



OR: (100/100)/(150/150) = **1,0** [0,70-1,43]

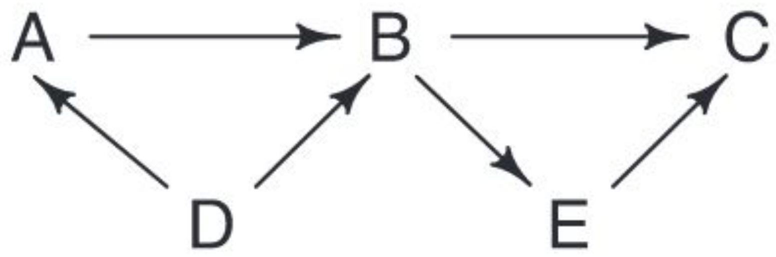
OR: **0,63** [0,42-0,93]

Diagramas causais: uma revisão



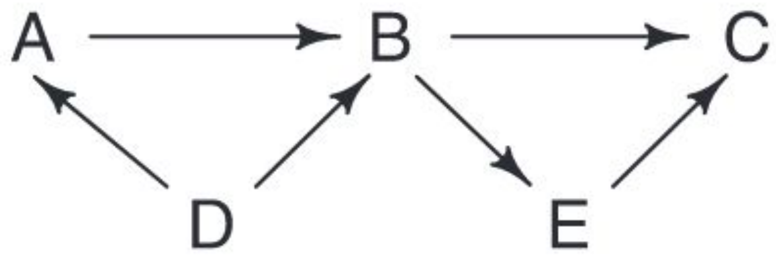
Diagramas causais: uma revisão

- Relações causais



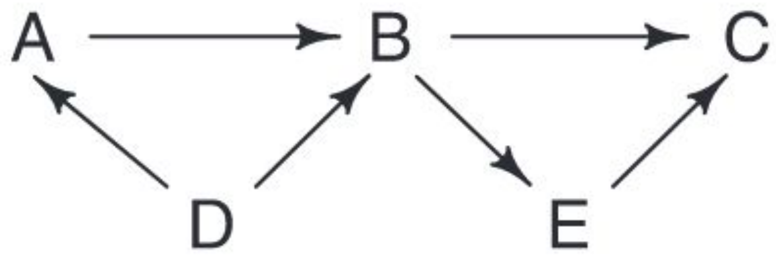
Diagramas causais: uma revisão

- Relações causais
- Caminho



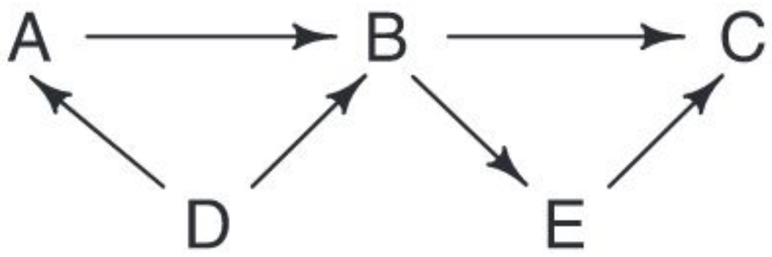
Diagramas causais: uma revisão

- Relações causais
- Caminho
- Caminho causal



Diagramas causais: uma revisão

- Relações causais
- Caminho
- Caminho causal

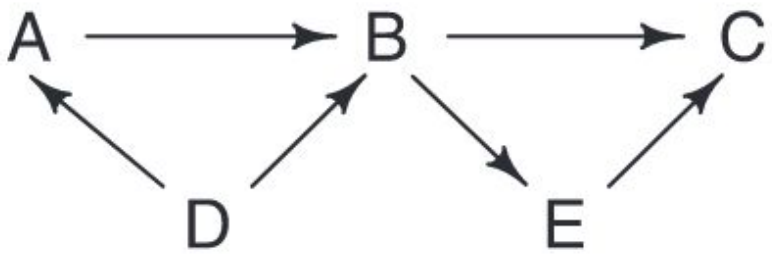


Variable	All causes (ancestors)	Direct causes (parents)	All effects (descendants)	Direct effects (children)
A	D	D	B, C, E	B
B	A, D	A, D	C, E	C, E
C	A, B, D, E	B, E	–	–
D	–	–	A, B, C, E	A, B
E	A, B, D	B	C	C

Figure 1. | **Causal diagram to illustrate causes (ancestors and parents) and effects (descendants and children).**

Diagramas causais: uma revisão

- Relações causais
- Caminho
- Caminho causal
- Ausência de ciclos



Variable	All causes (ancestors)	Direct causes (parents)	All effects (descendants)	Direct effects (children)
A	D	D	B, C, E	B
B	A, D	A, D	C, E	C, E
C	A, B, D, E	B, E	–	–
D	–	–	A, B, C, E	A, B
E	A, B, D	B	C	C

Figure 1. | **Causal diagram to illustrate causes (ancestors and parents) and effects (descendants and children).**

Temporalidade nos DAGs

E relações bidirecionais? Exemplo:

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ⟷ **FUNÇÃO RENAL**

Temporalidade nos DAGs

E relações bidirecionais? Exemplo:

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ⟷ **FUNÇÃO RENAL**

(SBP) **(Medida pelo eGFR)**

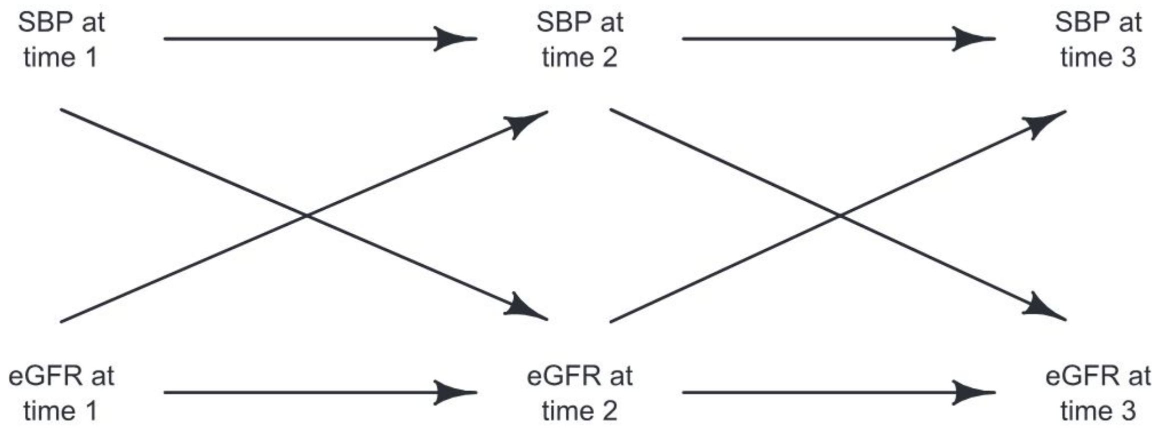


Figure 2. | Example of how to represent a possible bidirectional relationship in a directed acyclic graph. SBP, systolic BP.

Três estruturas de associação

A

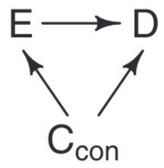


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.

Três estruturas de associação

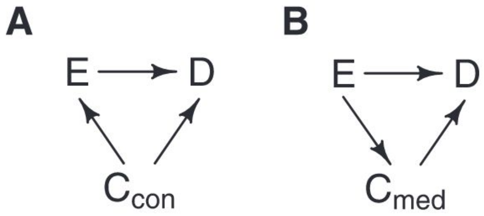


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.

Três estruturas de associação

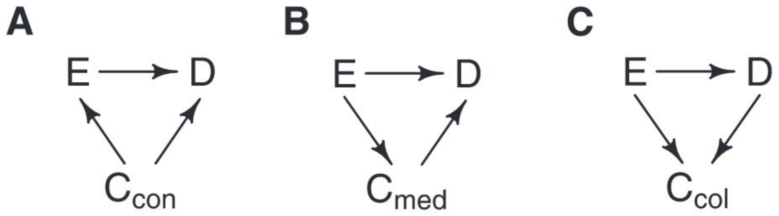


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.

Três estruturas de associação

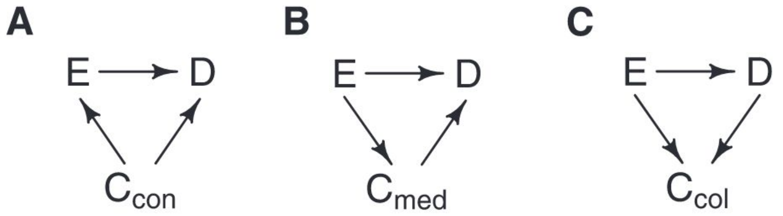


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.

CONSUMO ÁLCOOL → JET LAG

Três estruturas de associação

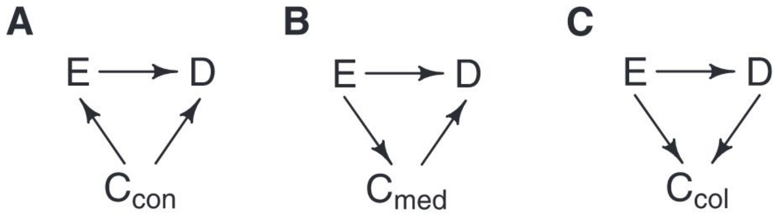
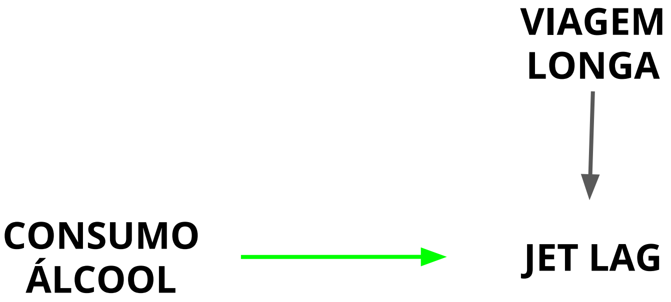


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.



Três estruturas de associação

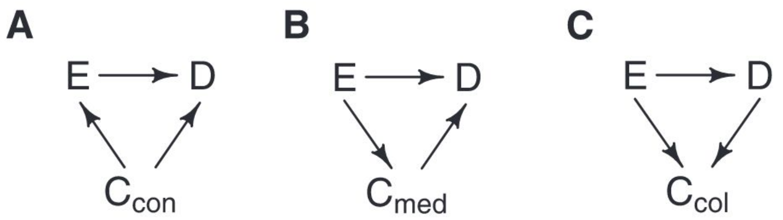
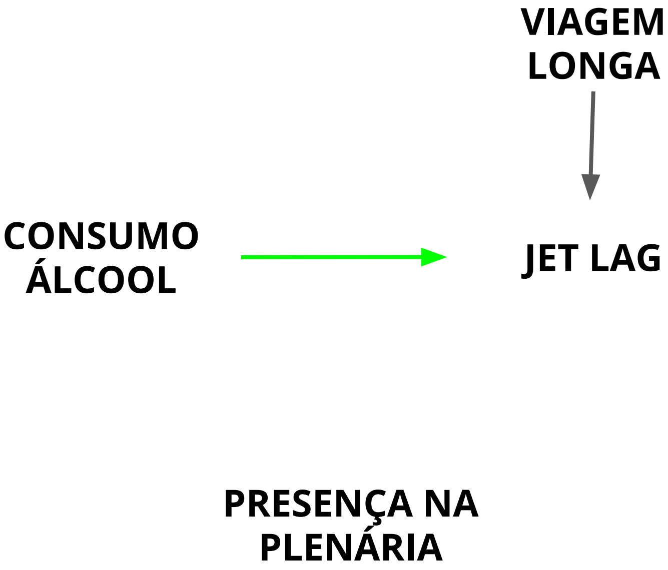


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.



Três estruturas de associação

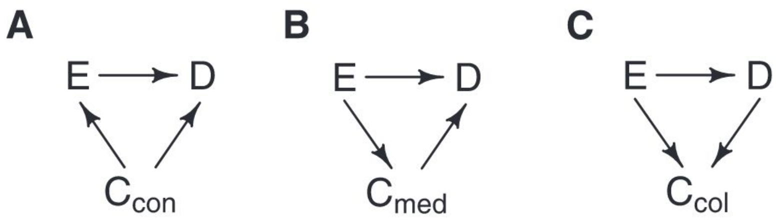
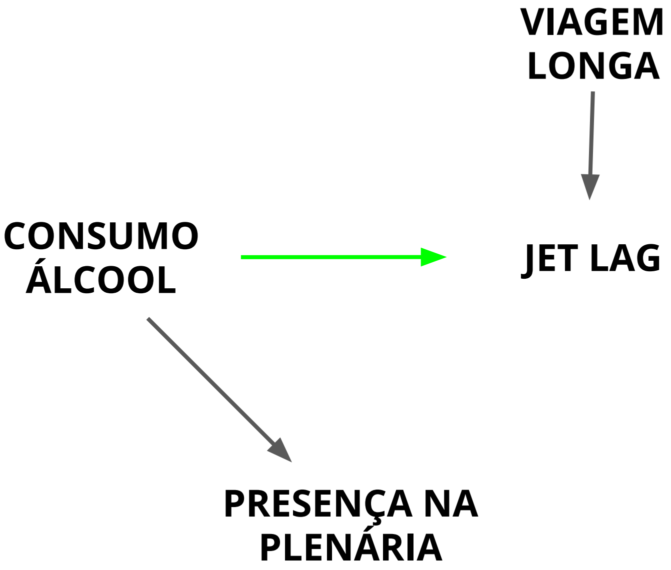


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.



Três estruturas de associação

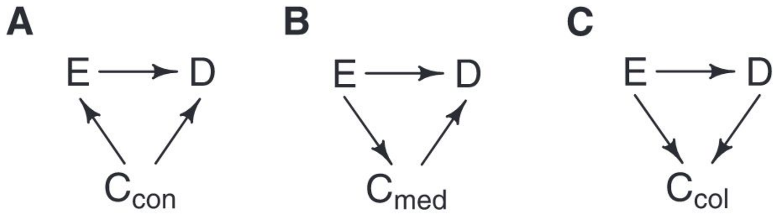
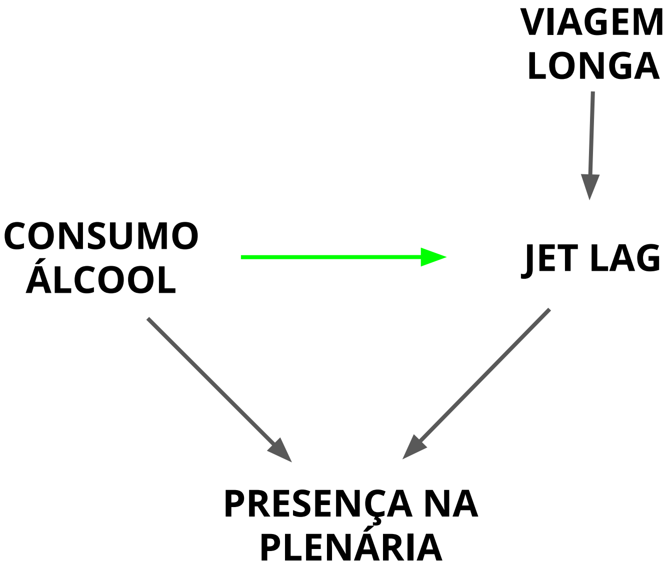


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.



Três estruturas de associação

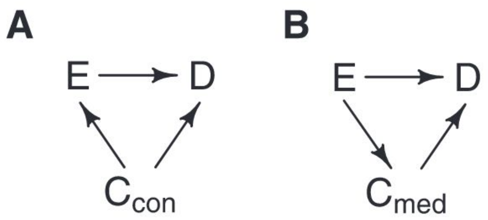


Figure 3. | Causal diagrams showing possible underlying relationships for a covariate that is associated with both the exposure of interest and the outcome of interest. (A) C is a confounder. (B) C is an effect mediator. (C) C is a collider. C, covariate; E, the exposure of interest; D the outcome of interest.

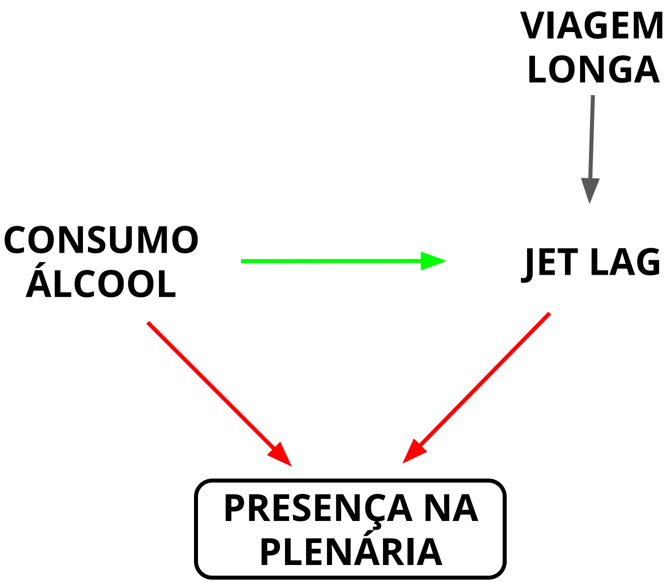


Table 2. Rules to establish whether a pathway in a causal diagram is open or blocked

Rule No.	Type of Path	No. of Colliders on Path	Aim of Adjustment	How to Establish if Path is Open or Blocked
1	Causal	N/A	Leave open (for estimation of total causal effect)	The path will be open providing that no variables along it are conditioned on (otherwise, it will be blocked)
2	Noncausal	0	Block noncausal pathway	The path will be blocked if at least one variable along it is conditioned on (otherwise, it will be open)
3a	Noncausal	1	Block noncausal pathway	The path will be open if the only variable conditioned on is the collider[a] (otherwise, it will be blocked)
3b	Noncausal	>1	Block noncausal pathway	The path will be open if all of the collider variables[a] (and no noncollider variables) are conditioned on (otherwise, it will be blocked)

N/A, not applicable.
[a]Or descendant(s) of the collider(s).

Exemplo: Estudo SHARP

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*

Exemplo: Estudo SHARP

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*
- Interesse: **Hábito de fumar →Falência Renal (ESRD)**

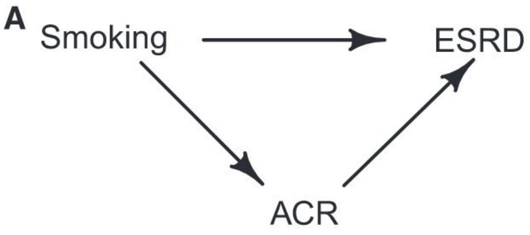
Exemplo: Estudo SHARP

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*
- Interesse: **Hábito de fumar →Falência Renal (ESRD)**
- Ajustar ou não pela razão albumina-creatinina (ACR)?

Exemplo: Estudo SHARP

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*
- Interesse: **Hábito de fumar →Falência Renal (ESRD)**
- Ajustar ou não pela razão albumina-creatinina (ACR)?

Figure 4. | **Causal diagrams that represent three possible relationships between smoking, ESRD, and albumin-to-creatinine ratio (ACR) in the Study of Heart and Renal Protection.**



Exemplo: Estudo SHARP

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*
- Interesse: **Hábito de fumar →Falência Renal (ESRD)**
- Ajustar ou não pela razão albumina-creatinina (ACR)?

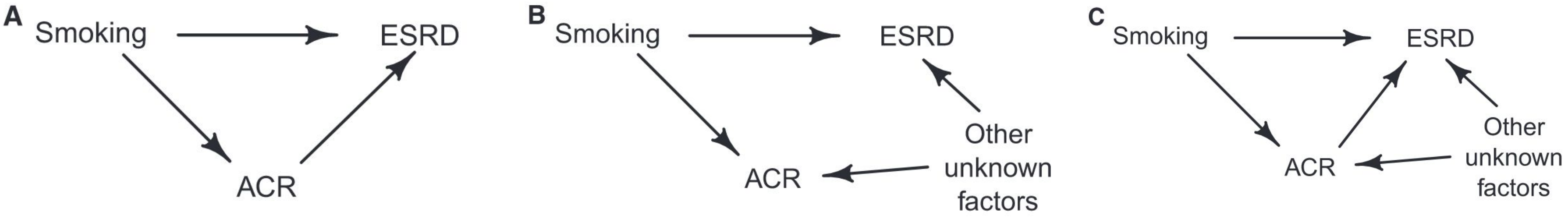
Figure 4. | **Causal diagrams that represent three possible relationships between smoking, ESRD, and albumin-to-creatinine ratio (ACR) in the Study of Heart and Renal Protection.**

Exemplo: Estudo SHARP

SHARP
STUDY OF HEART AND RENAL PROTECTION

- *Study of Heart and Renal Protection*
  - *Estudo Randomizado em pacientes com doença renal crônica*
- Interesse: **Hábito de fumar →Falência Renal (ESRD)**
- Ajustar ou não pela razão albumina-creatinina (ACR)?

Figure 4. | Causal diagrams that represent three possible relationships between smoking, ESRD, and albumin-to-creatinine ratio (ACR) in the Study of Heart and Renal Protection.



Exemplo: Estudo SHARP

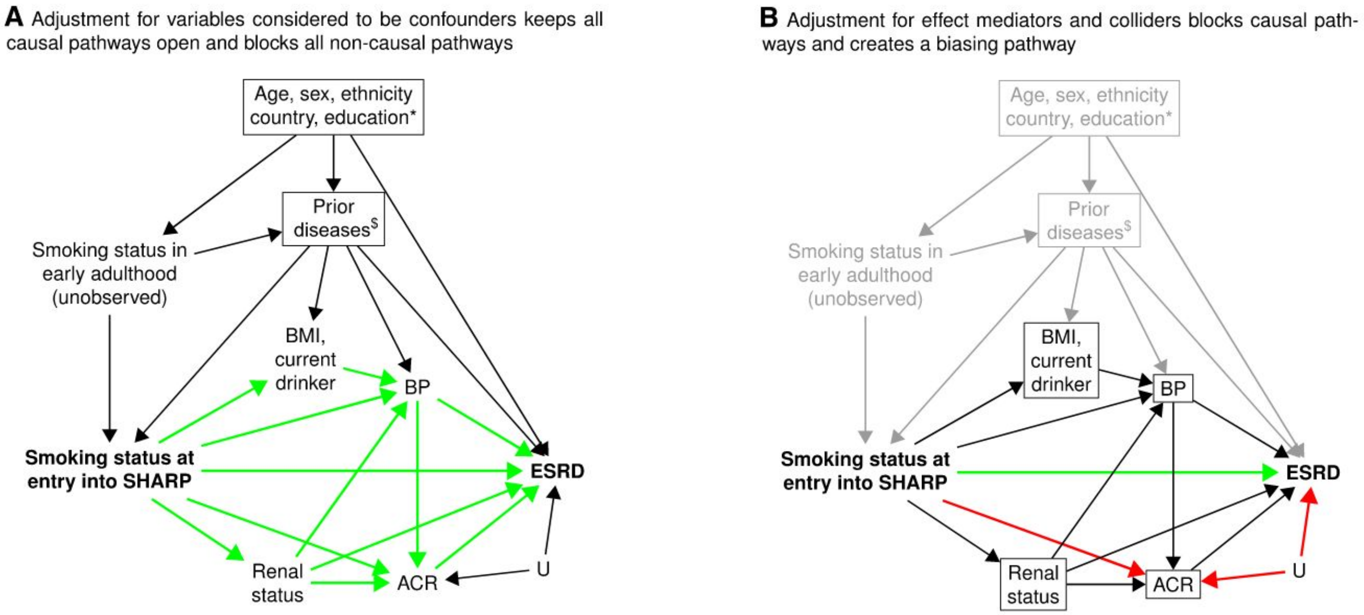


Figure 5. | **Causal diagram showing assumed associations between baseline smoking status, ESRD, and baseline characteristics in the Study of Heart and Renal Protection (SHARP).**

Exemplo: Viés de Seleção

- Outros vieses podem ser identificados através de DAGs, como o viés de **seleção**

Exemplo: Viés de Seleção

- Outros vieses podem ser identificados através de DAGs, como o viés de **seleção**
  - *"Index event bias"*

Exemplo: Viés de Seleção

- Outros vieses podem ser identificados através de DAGs, como o viés de **seleção**
  - *"Index event bias"*

S: Critério de seleção (Doença renal);
E: Exposição de interesse;
D: Progressão à Falência renal;
C: Outro(s) confundidor(es)
P: Exposição anterior à entrada no estudo
U: Fatores de risco para doença renal

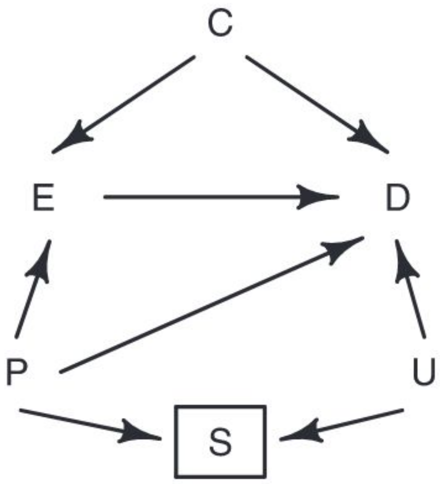


Figure 6. | Causal diagram to illustrate the issue of index event bias in observational analyses restricted to participants with CKD.

Conclusão

- Relevância do uso de **diagramas causais** para identificar, a partir de nossas suposições, quais variáveis devem ser inclusas no ajuste

Conclusão

- Relevância do uso de **diagramas causais** para identificar, a partir de nossas suposições, quais variáveis devem ser inclusas no ajuste
  - Contudo, vieses podem permanecer no estudo devido à confundidores não mensurados ou medições imprecisas

Conclusão

- Relevância do uso de **diagramas causais** para identificar, a partir de nossas suposições, quais variáveis devem ser inclusas no ajuste
  - Contudo, vieses podem permanecer no estudo devido à confundidores não mensurados ou medições imprecisas
- Vieses de **seleção** também podem ser identificados através dos diagramas

Conclusão

- Relevância do uso de **diagramas causais** para identificar, a partir de nossas suposições, quais variáveis devem ser inclusas no ajuste
  - Contudo, vieses podem permanecer no estudo devido à confundidores não mensurados ou medições imprecisas
- Vieses de **seleção** também podem ser identificados através dos diagramas
- Encorajar o uso de diagramas causais: mesmo em situações de incerteza, diferentes versões do diagrama podem ser incluídas numa **análise de sensibilidade**

Obrigado!

Artigo proposto:

STAPLIN, N. et al. Use of Causal Diagrams to Inform the Design and Interpretation of Observational Studies: An Example from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 12, n. 3, p. 546–552, mar. 2017.