

Introdução à Inferência Causal

Respostas Potenciais, Aleatorização e Efeitos Causais

José Luiz Padilha – DEST/UFPR

12 de março, 2025

Conteúdo

- 1 Introdução
- 2 Respostas Potenciais e Efeitos Causais
- 3 Desenhos de Estudo e Identificação de Efeitos Causais
- 4 Métodos de Pareamento
- 5 Aplicação a Dados Reais
- 6 Bibliografia

Introdução

Em muitas aplicações da Estatística, uma grande porção das questões de interesse são fundamentalmente questões causais e não simplesmente questões de descrição ou associação:

- Um pesquisador médico pode desejar investigar se uma nova droga é efetiva contra certa doença.
- Um economista pode estar interessado em descobrir os efeitos de um programa de treinamento em taxas de emprego (ou salário), ou os efeitos de um novo tributo ou regulamentação na atividade econômica.
- Um sociólogo pode estar interessado nos efeitos do divórcio sobre aspectos educacionais de crianças.

Todas as questões de causalidade estão intimamente ligadas a intervenções ou tratamentos específicos.

Todas as questões causais são vistas como comparações de respostas potenciais:

- Cada resposta potencial corresponde a um nível do tratamento.
- Cada resposta potencial seria observada, tivesse o tratamento sido tomado no nível correspondente.
- Apenas a resposta potencial correspondente ao nível tomado é de fato observada.

Efeitos causais envolvem a comparação de respostas de fato observadas com outras respostas potenciais que seriam observadas se o tratamento fosse tomado em outro nível, mas que não são observadas.

Inferência causal é, portanto, um problema de *dados ausentes*, e – como todo problema de dados ausentes – o ponto principal é o mecanismo que determina quais valores dos dados são observados e quais são ausentes.

Este mecanismo é chamado de *mecanismo de atribuição*, e em situações práticas pode não ser totalmente conhecido pelo pesquisador.

Respostas Potenciais e Efeitos Causais

Respostas Potenciais e Efeitos Causais

Considere um exemplo¹ com quatro unidades (pacientes) e dois procedimentos médicos ($W_i = 0$ Droga, e $W_i = 1$ Cirurgia).

Cada paciente i tem duas respostas potenciais (anos de sobrevida):

- $Y_i(0)$: resposta quando o tratamento é a droga.
- $Y_i(1)$: resposta quando o tratamento é a cirurgia.

Unit	Potential Outcomes		Causal Effect
	$Y_i(0)$	$Y_i(1)$	$Y_i(1) - Y_i(0)$
Patient #1	1	7	6
Patient #2	6	5	-1
Patient #3	1	5	4
Patient #4	8	7	-1
Average	4	6	2

¹Livro “Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences”

Respostas Potenciais e Efeitos Causais

Da tabela é claro que a cirurgia é melhor que a droga, com efeito de dois anos de expectativa de vida.

Suponha agora que o médico, por experiência ou mágica, conhece o suficiente sobre essas respostas potenciais e atribui cada paciente ao tratamento que lhe seja mais benéfico.

Neste cenário:

- Pacientes 1 e 3 receberão cirurgia.
- Pacientes 2 e 4 receberão o tratamento com a droga.

Para cada indivíduo apenas uma das respostas potenciais será observada, $Y_i^{obs} = W_i Y_i(1) + (1 - W_i) Y_i(0)$.

Respostas Potenciais e Efeitos Causais

A sobrevida média observada com a cirurgia (6 anos) é um ano menor que com a droga (7 anos):

Unit i	Treatment W_i	Observed Outcome Y_i^{obs}
Patient #1	1	7
Patient #2	0	6
Patient #3	1	5
Patient #4	0	8

Um observador casual seria levado a crer que, em média, o tratamento com a droga é superior à cirurgia, quando o oposto é verdade.

Se o tratamento com a droga fosse uniformemente aplicado a uma população como esses quatro indivíduos, a sobrevida média seria de quatro anos em comparação com seis anos se todos fossem tratados com cirurgia.

Não podemos simplesmente olhar os valores observados das respostas potenciais sob diferentes tratamentos, isto é, $\{Y_i^{obs}|W_i = 0\}$ e $\{Y_i^{obs}|W_i = 1\}$ e alcançar conclusões causais válidas de forma independente do mecanismo de atribuição.

Devemos levar em conta o mecanismo de atribuição que faz com que os grupos não sejam comparáveis.

Considere uma população de unidades indexadas por $i = 1, \dots, N$. Para cada unidade e para cada tratamento no conjunto $T = \{0, 1\}$ há as respostas potenciais $Y_i(0)$ e $Y_i(1)$.

Comparações de $Y_i(0)$ e $Y_i(1)$ são *efeitos causais em nível de unidade*. Por exemplo, diferença simples,

$$Y_i(1) - Y_i(0), \quad \text{ou razões} \quad Y_i(1)/Y_i(0),$$

embora, em geral, as comparações possam tomar diferentes formas.

Geralmente estamos interessados em sumarizar tais efeitos para a amostra finita ou subpopulações.

Por exemplo

$$\tau_{fs} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (Y_i(1) - Y_i(0)),$$

em que fs indica que ponderamos sob uma população finita.

Podemos, por exemplo, estar interessados no efeito médio de uma nova droga apenas para mulheres:

$$\tau_{fs}(f) = \frac{1}{N(f)} \sum_{i: X_i=f} (Y_i(1) - Y_i(0)),$$

em que $X_i = \{f, m\}$, $N(f) = \sum_{i=1}^N 1_{X_i=f}$ é o número de mulheres na população finita, e 1_A é a função indicadora para o evento A .

Podemos focar no efeito médio do tratamento para aqueles que foram expostos

$$\tau_{fs,t} = \frac{1}{N_t} \sum_{i:W_i=1} (Y_i(1) - Y_i(0)),$$

em que N_t é o número de unidades expostas ao tratamento ativo.

Nos casos com $T = \{0, 1\}$, podemos escrever o estimando causal como uma função [permutável por linha] de todas as respostas potenciais, atribuição ao tratamentos (W), e variáveis pré-tratamento (X):

$$\tau = \tau(Y(0), Y(1), X, W).$$

Desenhos de Estudo e Identificação de Efeitos Causais

O *método experimental* é tradicionalmente considerado o melhor quando se trata de avaliar os efeitos causais de tratamentos ou intervenções particulares.

Em um desenho experimental, o mecanismo de atribuição é conhecido e controlado pelo pesquisador.

O caso clássico é o *experimento completamente aleatorizado* em que, *a priori*, o número de unidades tratadas, N_t , é fixado (assim como o de controles $N_c = N - N_t$):

- N_t unidades são aleatoriamente selecionadas para receber o tratamento ativo.
- As restantes N_c são atribuídas ao grupo controle.

Contudo, é comum que o pesquisador não possa se utilizar do método experimental devido a questões éticas, de custo ou tempo, sendo a única alternativa um *estudo observacional*. Neste caso, o mecanismo de atribuição é desconhecido ao pesquisador.

Em estudos observacionais os grupos sob comparação podem ser muito diferentes em seu vetor de covariáveis, tornando-os não comparáveis pelo desbalanceamento entre suas características e questões como auto seletividade.

O pesquisador pode [julgar] conhecer o conjunto de variáveis que afetam tal mecanismo mas não saber a forma funcional da dependência.

Um exemplo clássico de estudo observacional é aquele que objetiva avaliar o grau em que o uso do cigarro afeta a saúde.

Obviamente razões éticas não permitem o uso do método experimental para a formação dos grupos fumantes e não fumantes.

A atribuição a cada um dos grupos é feita pelo próprio indivíduo, com base em alguma característica que pode não ter sido medida.

Essa característica pode influenciar tanto o fato de tais pessoas fumarem quanto o fato de suas saúdes estarem comprometidas (fator de confundimento).

O Papel da Aleatorização no Método Experimental

O problema básico ao identificar o efeito causal num estudo observacional é que a variável de interesse é observada sob ou o regime de tratamento ou o controle, mas nunca ambas.

O efeito primário do tratamento que estamos interessados no contexto não-experimental é o *efeito esperado do tratamento para a população de tratados* (ATT). Portanto:

$$\tau^{ATT} = E(Y_i(1)|W_i = 1) - E(Y_i(0)|W_i = 1).$$

Tal quantidade é estimável em um desenho experimental porque as observações nos grupos tratamento e controle são permutáveis.

O Papel da Aleatorização no Método Experimental

O problema do estudo observacional é que podemos estimar $E(Y_i(1)|W_i = 1)$ mas não $E(Y_i(0)|W_i = 1)$.

A diferença $\tau^e = E(Y_i(1)|W_i = 1) - E(Y_i(0)|W_i = 0)$, pode ser estimada, mas é potencialmente viesada para τ^{ATT} .

Se as unidades tratadas e controles diferem sistematicamente, ao observarmos $Y_i(0)$ para o grupo controle não estimamos corretamente $Y_i(0)$ para o grupo tratado.

O Papel da Aleatorização no Método Experimental

O papel da aleatorização é evitar isso. Logo,

$$Y_i(1), Y_i(0) \perp W_i,$$

em que \perp é o símbolo para independência.

Assim, temos que

$$E(Y_i(0)|W_i = 0) = E(Y_i(0)|W_i = 1) = E(Y_i^{obs}|W_i = 0).$$

Os grupos tratado e controle não diferem sistematicamente um do outro, fazendo o condicionamento em W_i desnecessário e produzindo $\tau^{ATT} = \tau^e$.

Identificação do Efeito Causal

Avanços foram feitos assumindo que o mecanismo de atribuição depende de quantidades observadas X . Assumindo que, condicional em X o mecanismo de atribuição não é confundido ($\{Y(0), Y(1) \perp W\} | X$) e que há sobreposição: $0 < P(W = 1|X) < 1$.

As duas condições constituem uma propriedade conhecida como *atribuição ao tratamento fortemente ignorável* e é necessária para identificar o efeito médio do tratamento.

A suposição de sobreposição para o ATT requer apenas que o suporte de X para os tratados seja um subconjunto do suporte de X para os controles.

A falta de controle sobre o mecanismo de atribuição faz com que os estudos observacionais sejam inerentemente mais sensíveis e controversos que avaliações baseadas em desenhos aleatorizados, em que vieses podem ser eliminados através do delineamento sem recorrer a suposições adicionais.

No caso extremo de desbalanceamento há regiões dos valores das covariáveis que são observados apenas para um grupo de tratamento.

E mesmo que haja um suporte comum de valores, pode haver substancial diferença nas formas das distribuições das covariáveis.

Tal falta de balanceamento cria dois problemas:

- 1 Pode tornar as inferências sensíveis a pequenas alterações nos métodos e especificações usados.
- 2 Pode ser difícil a obtenção de estimativas precisas para os efeitos do tratamento.

Contudo, mesmo em desenhos observacionais, podemos construir uma amostra para a qual as inferências sejam mais robustas e confiáveis.

Assim, precisamos selecionar uma amostra em que os grupos tratamento e controle sejam mais balanceados que na amostra original.

Identificação do Efeito Causal

O efeito médio do tratamento para os tratados, sob atribuição ao tratamento fortemente ignorável, é dado por

$$\tau^{ATT} = E \left\{ E(Y_i^{obs} | X_i, W_i = 1) - E(Y_i^{obs} | X_i, W_i = 0) | W = 1 \right\},$$

em que a esperança externa é tomada sobre a distribuição de $X_i | W_i = 1$, ou seja, a distribuição das variáveis *baseline* no grupo tratado.

A forma mais direta e não-paramétrica de condicionar em X é pelo pareamento exato nas covariáveis, o que trará dificuldades em amostras finitas se a dimensão de X é grande ou contém covariáveis contínuas.

Observational Study

► PLoS Negl Trop Dis. 2018 Nov 1;12(11):e0006814.

doi: 10.1371/journal.pntd.0006814. eCollection 2018 Nov.

Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study

Clareci Silva Cardoso ¹, Antonio Luiz P Ribeiro ², Claudia Di Lorenzo Oliveira ¹,
Lea Campos Oliveira ³, Ariela Mota Ferreira ⁴, Ana Luiza Bierrenbach ⁵, José Luiz Padilha Silva ⁶,
Enrico Antonio Colosimo ², João Eduardo Ferreira ³, Tzong-Hae Lee ⁷, Michael P Busch ⁷,
Arthur Lawrence Reingold ⁸, Ester Cerdeira Sabino ³

Affiliations + expand

PMID: 30383777 PMCID: [PMC6211620](#) DOI: [10.1371/journal.pntd.0006814](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: The effectiveness of anti-parasite treatment with benznidazole in the chronic Chagas disease (ChD) remains uncertain. We evaluated, using data from the NIH-sponsored SaMi-Trop prospective cohort study, if previous treatment with benznidazole is associated with lower mortality, less advanced cardiac disease and lower parasitemia in patients with chronic ChD.

Questão de interesse: O tratamento prévio com benzonidazol, em pacientes chagásicos crônicos, leva a menor mortalidade, doença cardíaca menos grave e menor parasitemia?

- O estudo envolveu 1959 pacientes com Chagas e eletrocardiograma (ECG) anormal em 21 cidades no norte de MG.
- 1813 pacientes foram avaliados na linha de base e após dois anos de acompanhamento.
- Pacientes no grupo benzonidazol foram classificados como grupo tratado ($TrG = 493$) e os não tratados constituem o grupo controle ($CG = 1320$).
- O desfecho primário foi mortalidade em dois anos; e os desfechos secundários foram a presença de anomalias graves no ECG, níveis de NT-ProBNP sugestivos de falha cardíaca, e positividade do PCR.

Diagrama do Desenho do Estudo

Cross-sectional

2013-14

Baseline

n: 1,813

Exposure: Benznidazole use

Outcomes:

PCR positivity

ProBNP level

ECG abnormalities

2-year follow-up

Cohort

2015-16

Follow up visit

n: 1,813

Exposure: Benznidazole use

Outcome:

Death in 2-year

As covariáveis consideradas relevantes para o ajuste foram:

- *Sexo*: níveis “*masculino*” e “*feminino*”.
- *Idade*: categorizada em “*<50 anos*”, “*50 a 74 anos*”, e “*acima 74 anos*”.
- *Alfabetização*: níveis “*sim*” e “*não*”.
- *Duração da doença*: categorizada em “*<1 ano*”, “*1 a 5 anos*”, “*5 a 10 anos*”, e “*mais de 10 anos*”.
- *Renda familiar mensal*: níveis “*≤730 reais*” e “*>730 reais*”.
- *Hipertensão*: níveis “*sim*” e “*não*”.

	Tr	Sexo	Alfab	tempo_chagas	Renda	has	Idade
1	1	Feminino	Sim	5 a 10	<=730	1	acima 74 anos
2	1	Feminino	Não	mais de 10	<=730	0	50 a 74 anos
3	1	Feminino	Não	5 a 10	<=730	1	50 a 74 anos
4	1	Masculino	Sim	mais de 10	<=730	0	50 a 74 anos
5	0	Feminino	Sim	mais de 10	<=730	0	acima 74 anos
6	0	Feminino	Não	mais de 10	<=730	0	50 a 74 anos
7	0	Feminino	Não	mais de 10	>730	0	acima 74 anos
8	0	Feminino	Sim	mais de 10	<=730	1	<50 anos
9	0	Masculino	Não	1 a 5	<=730	1	50 a 74 anos
10	0	Feminino	Sim	mais de 10	<=730	1	<50 anos
11	0	Feminino	Sim	mais de 10	>730	0	50 a 74 anos
12	0	Feminino	Sim	1 a 5	<=730	1	<50 anos
13	0	Feminino	Sim	1 a 5	<=730	0	<50 anos
14	0	Feminino	Sim	1 a 5	<=730	1	<50 anos

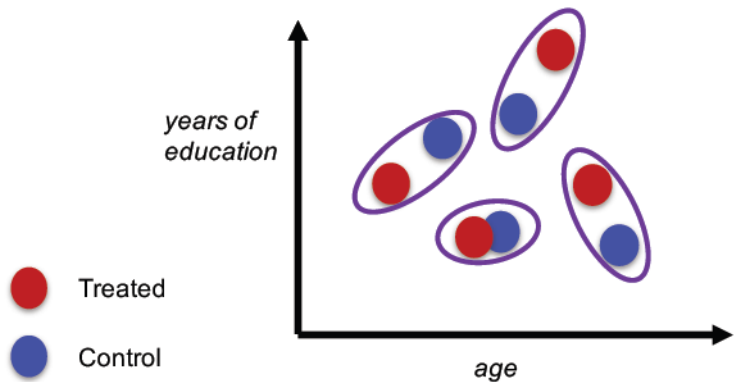
Métodos de Pareamento

Métodos de pareamento têm sido amplamente utilizados em estudos observacionais para resolver o problema da estimação do efeito do tratamento quando todos os confundidores são medidos.

O pareamento envolve juntar unidades tratadas e controles que sejam similares em termos de suas características observadas. Assim, a efetividade do pareamento depende de sua capacidade de tornar os grupos comparáveis.

Comparar dois indivíduos com as mesmas características observadas, um dos quais foi tratado e o outro não, é semelhante a comparar dois indivíduos em um experimento aleatorizado.

Ilustração



Pareamento Exato

Considere que cada unidade tratada é pareada com apenas uma unidade controle e o pareamento é exato.

Para a unidade tratada i , seja m_i^C o índice da unidade controle pareada, com $X_i = X_{m_i^C} = x$.

O estimador do efeito médio do tratamento

$$\hat{\tau}^{match} = \frac{1}{N_t} \sum_{i:W_i=1} (Y_i^{obs} - Y_{m_i^C}^{obs}) = \sum_{i:W_i=1} (Y_i(1) - Y_{m_i^C}(0))$$

é não viesado para o efeito médio do tratamento para os tratados.

O estimador é o mesmo para o pareamento não exato com reposição, embora o vício assintótico seja não nulo.

Pareamento com Múltiplos Controles

Seja M o número de controles pareados a cada unidade tratada e M_i^c o conjunto de índices dos controles pareados com a unidade tratada i , tal que $\#M_i^c = M$.

O estimador para o efeito médio do tratamento nos tratados é

$$\hat{\tau}^{match,M} = \frac{1}{N_t} \sum_{i=1}^{N_t} \left(Y_i(1) - \frac{1}{M} \sum_{j \in M_i^c} Y_j(0) \right).$$

Distância de Mahalanobis

Para implementar o pareamento é preciso avaliar a distância ou similaridade entre as unidades. O método mais comum é baseado na distância de Mahalanobis.

Tal medida entre dois vetores X_i e X_j é

$$md(X_i, X_j) = \left\{ (X_i - X_j)' S^{-1} (X_i - X_j) \right\}^{1/2},$$

em que S é a covariância amostral de X .

Por exemplo, para pareamento com reposição, cada unidade tratada é pareada com as M unidades controles mais próximas, de acordo com a distância $md()$.

Uma forma alternativa de condicionar em X é parear na probabilidade de atribuição ao tratamento, conhecida como o *escore de propensão*, definido como $e(X_i) \equiv P(W_i = 1|X_i) = E(W_i|X_i)$.

À medida que o tamanho amostral cresce, parear no escore de propensão produz balanceamento no vetor de covariáveis X . Assim, parear no escore de propensão é suficiente para remover todo o viés causado pelas diferenças em X .

Se o escore de propensão é estimado por regressão logística, é melhor parear com base no preditor linear $\hat{\mu} = X\hat{\beta}$.

Uma forma de generalizar a distância de Mahalanobis é incluir uma matriz adicional de pesos:

$$d(X_i, X_j) = \left\{ (X_i - X_j)' (S^{-1/2})' W S^{-1/2} (X_i - X_j) \right\}^{1/2},$$

em que W é uma matriz $k \times k$ positiva definida de pesos e $S^{1/2}$ é a decomposição de Cholesky de S .

Os pesos são encontrados através de um algoritmo de busca computacionalmente intensivo.

Pareamento com Reposição

Permitir que um controle seja usado mais de uma vez tem vantagens e desvantagens.

Vantagens:

- Se torna mais fácil computacionalmente encontrar o conjunto ótimo de pares.
- Reduz o viés dos estimadores de pareamento.

Desvantagens:

- A variância amostral é tipicamente maior por usar um número menor de controles.
- A variância amostral é mais difícil de estimar por causa das correlações entre os pares que compartilham o mesmo controle.

Número de Controles Pareados

Especialmente quando o número de controles é relativamente grande, é possível usar mais de um controle para cada indivíduo tratado.

Assim, é possível aumentar a precisão do estimador. Contudo, usar múltiplos controles ($M > 1$) tende a aumentar o viés por aumentar a discrepância das covariáveis dentro do par.

Embora a precisão possa ser aumentada, o ganho é limitado:

- Usar dois controles reduz a variância amostral em 25%, enquanto usar 3 a reduz em 33%.
- Aumentando M a redução na variância amostral cresce até 50%, mas não além.

O pacote Matching

Métodos de pareamento estão disponíveis em vários pacotes do R. Por exemplo, o pacote **Matching**² implementa o pareamento genético.

- O pacote fornece funções para pareamento multivariado como Mahalanobis, escore de propensão, pareamento genético, e funções para encontrar balanceamento ótimo de covariáveis com base em um algoritmo genético de busca.
- Há várias opções de métricas univariadas e multivariadas para determinar se o balanceamento foi alcançado.
- O usuário tem grande controle sobre como o pareamento é conduzido e como o balanceamento é avaliado.

²<http://cran.r-project.org/package=Matching>

O pacote Matching

O pacote **Matching** permite uma grande variedade de opções de pareamento, tais como:

- Pareamento com e sem reposição.
- Ajuste de viés.
- Formas de lidar com empates.
- Pareamento exato e por raio.
- Opções para a variância dos estimadores (como Abadie-Imbens ou Neyman).

O pacote Matching

Principais funções do pacote:

- **Match**: realiza o pareamento.
- **MatchBalance**: avalia o balanceamento das covariáveis antes e após o pareamento.
- **GenMatch**: encontra o balanceamento ótimo através de um algoritmo genético de busca que determina o peso de cada covariável. Usa distribuições acumuladas de estatísticas padronizadas (testes t pareados, testes de Kolmogorov-Smirnov e estatísticas descritivas baseada em QQ plots empíricos).

Aplicação a Dados Reais

Observational Study

► PLoS Negl Trop Dis. 2018 Nov 1;12(11):e0006814.

doi: 10.1371/journal.pntd.0006814. eCollection 2018 Nov.

Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study

Clareci Silva Cardoso ¹, Antonio Luiz P Ribeiro ², Claudia Di Lorenzo Oliveira ¹,
Lea Campos Oliveira ³, Ariela Mota Ferreira ⁴, Ana Luiza Bierrenbach ⁵, José Luiz Padilha Silva ⁶,
Enrico Antonio Colosimo ², João Eduardo Ferreira ³, Tzong-Hae Lee ⁷, Michael P Busch ⁷,
Arthur Lawrence Reingold ⁸, Ester Cerdeira Sabino ³

Affiliations + expand

PMID: 30383777 PMCID: [PMC6211620](#) DOI: [10.1371/journal.pntd.0006814](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: The effectiveness of anti-parasite treatment with benznidazole in the chronic Chagas disease (ChD) remains uncertain. We evaluated, using data from the NIH-sponsored SaMi-Trop prospective cohort study, if previous treatment with benznidazole is associated with lower mortality, less advanced cardiac disease and lower parasitemia in patients with chronic ChD.

Questão de interesse: O tratamento prévio com benzonidazol, em pacientes chagásicos crônicos, leva a menor mortalidade, doença cardíaca menos grave e menor parasitemia?

- O estudo envolveu 1959 pacientes com Chagas e eletrocardiograma (ECG) anormal em 21 cidades no norte de MG.
- 1813 pacientes foram avaliados na linha de base e após dois anos de acompanhamento.
- Pacientes no grupo benzonidazol foram classificados como grupo tratado ($TrG = 493$) e os não tratados constituem o grupo controle ($CG = 1320$).
- O desfecho primário foi mortalidade em dois anos; e os desfechos secundários foram a presença de anomalias graves no ECG, níveis de NT-ProBNP sugestivos de falha cardíaca, e positividade do PCR.

Artigo: Diagrama do Desenho do Estudo

Cross-sectional

2013-14

Baseline

n: 1,813

Exposure: Benznidazole use

Outcomes:

PCR positivity

ProBNP level

ECG abnormalities

2-year follow-up

Cohort

2015-16

Follow up visit

n: 1,813

Exposure: Benznidazole use

Outcome:

Death in 2-year

As covariáveis consideradas relevantes para o ajuste foram:

- *Sexo*: níveis “*masculino*” e “*feminino*”.
- *Idade*: categorizada em “*<50 anos*”, “*50 a 74 anos*”, e “*acima 74 anos*”.
- *Alfabetização*: níveis “*sim*” e “*não*”.
- *Duração da doença*: categorizada em “*<1 ano*”, “*1 a 5 anos*”, “*5 a 10 anos*”, e “*mais de 10 anos*”.
- *Renda familiar mensal*: níveis “*≤730 reais*” e “*>730 reais*”.
- *Hipertensão*: níveis “*sim*” e “*não*”.

Todas as variáveis respostas são binárias e, portanto, a razão de chances foi utilizada como medida de efeito.

Foram considerados três métodos:

- ① **Univariate:** Análise não ajustada usando o teste exato de Fisher. (Usou toda a amostra.)
- ② **Multivariate (Regression):** Regressão logística controlando por sexo, idade, renda, educação, duração da doença, e hipertensão. (Usou toda a amostra.)
- ③ **Genetic Matching (matched analysis):** Pareamento genético usando as mesmas covariáveis acima. (Usou a amostra pareada.)

Devido a todas as covariáveis serem categóricas e haver considerável número de controles, foi realizado pareamento exato e com reposição.

Para cada indivíduo tratado foi possível encontrar pelo menos um indivíduo controle com exatamente os mesmos valores das covariáveis. Todos os controles foram retidos na análise e cada um contribuiu com peso inversamente proporcional ao número de vezes que foi usado.

O pareamento foi usado para encontrar grupos comparáveis. As estimativas de efeito foram obtidas pelo estimador GEE usando estrutura de correlação simetria composta.

As análises foram realizadas no R versão 3.3.2 usando primariamente os pacotes **GenMatch** e **geepack**.

Artigo: Efetividade do Pareamento

		TrT		CG (Unmatched)		CG (Matched)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Sex	Male	156	32%	422	32%	156	32%
	Female	336	68%	890	68%	336	68%
Literacy	Yes	343	70%	713	54%	343	70%
	No	149	30%	599	46%	149	30%
Duration of ChD	< 1	2	0%	18	1%	2	0%
	1 – 5	30	6%	271	21%	30	6%
	5 – 10	100	20%	264	20%	100	20%
	> 10	360	73%	759	58%	360	73%
Family monthly income	≤ 730	296	60%	680	52%	296	60%
	> 730	196	40%	632	48%	196	40%
Hypertension	Yes	279	57%	850	65%	279	57%
	No	213	43%	462	35%	213	43%
Age (in years)	<50	188	38%	298	23%	188	38%
	50 – 74	278	57%	851	65%	278	57%
	> 74	26	5%	163	12%	26	5%

A seguir os resultados para os seis desfechos considerados.

Outcomes	Treatment % (n)	Control % (n)	Univariate	Multivariate (Regression)*	Genetic Matching (matched analysis)
			OR [†] (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Mortality 2-year follow-up	2.8 (14/493)	7.6 (100/1320)	0.36 (0.19, 0.63)	0.42 (0.23, 0.76)	0.37 (0.21, 0.63)
High age-adjusted NT-ProBNP	6.1 (30/492)	13.3 (175/1318)	0.42 (0.27, 0.64)	0.41 (0.27, 0.63)	0.41 (0.28, 0.60)
ECG abnormalities typical ChD	48.4 (233/481)	60.0 (773/1288)	0.63 (0.50, 0.78)	0.67 (0.53, 0.84)	0.64 (0.52, 0.79)
ECG abnormalities typical ChD + High age-adjusted NT-ProBNP	5.0 (24/480)	12.6 (162/1286)	0.37 (0.22, 0.57)	0.36 (0.23, 0.57)	0.35 (0.23, 0.53)
PCR positivity for <i>T. cruzi</i> DNA	16.6 (82/493)	36.4 (481/1320)	0.35 (0.26, 0.45)	0.35 (0.26, 0.46)	0.35 (0.27, 0.45)

NT-ProBNP = N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide; ECG = Electrocardiogram; ChD = Chagas disease; PCR = Polymerase-chain-reaction.

* Adjusted by age, gender, literate, duration of ChD, family monthly income and hypertension.

[†]Odds ratio

- As comparações são estatisticamente significativas para todos os desfechos considerados.
- Não houve diferença substancial entre as diferentes técnicas de análise.

Pacientes previamente tratados com benzonidazol tiveram parasitemia significativamente menor, menor prevalência de marcadores de cardiomiopatia severa, e menor mortalidade em dois de acompanhamento.

Se usado nas fases iniciais, o tratamento com benzonidazol pode levar a melhores desfechos clínicos e parasitológicos em pacientes com doença de Chagas na fase crônica.

Bibliografia

Principais Referências Usadas

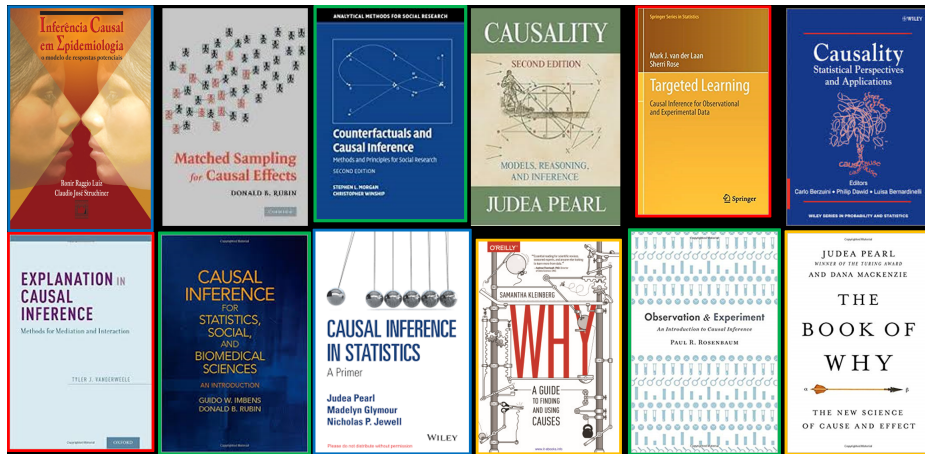
Imbens, Guido W., and Donald B. Rubin. “Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences.” *Cambridge University Press*, 2015.

Rosenbaum, Paul R. “Observation and Experiment.” *Harvard University Press*, 2017.

Sekhon, Jasjeet S. “Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: the matching package for R.” *Journal of Statistical Software*, 2011.

Cardoso, Clareci S., et al. “Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study.” *PLoS neglected tropical diseases*, 2018.

Para Saber Mais...



● Ainda: <https://www.hsph.harvard.edu/miguel-hernan/causal-inference-book/>