

Conclusão

Ronir Raggio Luiz
Claudio José Struchiner

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

LUIZ, RR., and STRUCHINER, CJ. *Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 112 p. ISBN 85-7541-010-5. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this chapter, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste capítulo, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de este capítulo, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

Conclusão

Com base nas questões aqui apresentadas e discutidas, pode-se de forma sucinta tecer algumas considerações finais sobre a contribuição da estatística no processo de inferir causalidade, particularmente em epidemiologia, por meio da noção de causa contida no modelo de respostas potenciais devido a Rubin.

Dado que inferência causal e inferência estatística não se referem estritamente ao mesmo objeto, o primeiro ponto a ser considerado diz respeito à participação da estatística na discussão sobre causalidade. A partir dos trabalhos de Rubin, Holland e Dempster, entre os principais, não restam dúvidas quanto à relevância dos princípios estatísticos para inferência causal. Uma reflexão mais cuidadosa deve nos levar a concluir que não existiam dúvidas quanto a essa questão. Havia, sim, apenas um distanciamento, provavelmente em virtude de maior concentração na solução dos problemas mais característicos da estatística, ou seja, dos problemas associados à idéia de precisão ou modelagem. A questão da validade ficava a cargo da área de interesse, sendo o principal interesse em epidemiologia o julgamento da validade de hipóteses causais.

Outro sinal da importância da estatística em se preocupar também com o problema da causalidade pode ser extraído do comentário de Cox (1986) de que as questões surgidas explicita e implicitamente pelo artigo de Holland (1986) parecem ser mais importantes para os fundamentos da es-

tatística do que a discussão sobre a natureza da probabilidade. Assim, a formulação de um modelo estatístico para avaliação de causalidade não só amplia o campo de atuação da estatística, mas também outorga a ela o direito a uma co-participação no assunto principal – identificação de causas postuladas –, e não apenas, como outrora, um papel coadjuvante, de apoio às questões ligadas ao julgamento do acaso como explicação para os resultados. Gail (1996) parece respaldar essa conclusão ao afirmar que um estatístico que não esteja devidamente familiarizado com os princípios e as ferramentas estatísticas, que não conheça o método científico e que não visualize as vantagens e limitações tanto dos estudos experimentais quanto dos observacionais estará mal equipado para contribuir efetivamente para a solução de problemas complexos.

Ao mesmo tempo que a estatística reserva seu lugar na discussão de causa, também apresenta algumas condições que limitam sua participação em tal debate. Assim, uma definição epistemológica de causa não parece atrair o interesse da estatística. Epistemologia se refere à teoria da ciência, diferentemente da estatística, que se relaciona à tecnologia da ciência (Pereira, 1986). Entretanto, fazem-se necessários alguns conceitos, de modo a se viabilizar a identificação de causas. Com base na discussão apresentada, uma causa (ou tratamento) é entendida como qualquer estímulo ou conjunto de estímulos que conduza a uma resposta observável. E pode-se entender efeito causal como uma quantidade cuja variação em relação à causa alternativa (não exposição, por exemplo) deve ser atribuída à causa postulada (exposição). Desse modo, para fins de discussão sobre causalidade sob uma ótica estatística, substitui-se o conceito diverso de causa pelo conceito restrito de efeito causal, o qual parece ser mais apropriado em um contexto epidemiológico de acordo com a definição de causa de Rothman & Greenland (1998). E assim, complementando o que seja uma noção viável de causa dentro de uma perspectiva estatística, um atributo pessoal não

deve ser visto como uma causa. Isso não significa que um particular atributo não tenha um valor preditor, já que predição é simplesmente uma consequência de associação entre variáveis, que por sua vez não necessariamente envolve a noção de causa. Por sua vez, Granger (1969) formula sua noção de causa presente em modelos econométricos em torno da idéia de predição. Segundo ele, uma causa deve aumentar em um sentido probabilístico a habilidade de predizer o efeito.

Sobre a condição de que o caminho para se atribuir causalidade passa pela mensuração dos efeitos de causas postuladas e não pela busca da causa de um efeito observado, deve ser dito que tal limitação, apesar de revolucionária, não é nova e nem originariamente própria à estatística. Conta-se que Albert Einstein, quando professor da Politécnica de Zurique, causou verdadeiro escândalo entre seus colegas ao afirmar que o princípio básico de toda a ciência superior era priori-dedutivo e não posteriori-indutivo. Em outras palavras, o homem deve focalizar a ‘causa’ e daí partir para os ‘efeitos’ (Rohden, 1979). Nesse momento surgia então a magna pergunta: como atingir a causa, a não ser pelos efeitos? Talvez o Modelo de Rubin, com todas as suas limitações e propriedades explicitadas, seja uma possível resposta.

Cox (1992), apesar de reconhecer que a abordagem de causalidade contida no Modelo de Rubin com sua ênfase intervencionista representa uma noção mais específica de causa, aponta algumas limitações. A ausência explícita do entendimento do processo de causa adjacente aos dados envolvidos, isto é, o entendimento do mecanismo causal, é para ele uma séria limitação, já que este parece ser um importante aspecto da noção científica geral de causalidade. Um outro ponto levantado é o fato de que o modelo não torna claro o que está sendo mantido constante quando se varia hipoteticamente o agente causal. Em um ensaio clínico randomizado a análise comumente desenvolvida, conhecida como ‘*intention to treat*’, avalia o

efeito de um tratamento comparado com outro onde a designação para o tratamento é seguida mesmo sob a possibilidade de outras variações, eventualmente presentes, que são permitidas pelo próprio desenho experimental. Por exemplo, se uma medicação suplementar não é controlada e é muito diferente entre os grupos sob os tratamentos considerados, então o efeito de um tratamento deveria incluir as conseqüências da medicação suplementar associada. Outro exemplo muito comum se refere à perfeita aderência de pacientes a uma terapêutica empregada. Normalmente os pacientes não seguem corretamente a posologia indicada. Este problema é conhecido como ‘*compliance*’. Assim, aquilo que se admite ser possivelmente diferente quando se modifica a designação ao tratamento é crucial para a interpretação de causalidade. Essas questões têm sido discutidas em um contexto epidemiológico (Lee et al., 1991; Imbens & Rubin, 1994; Efron & Feldman, 1991).

Um mecanismo causal é uma teoria científica que procura descrever os diversos processos biológicos, químicos, físicos e sociais pelos quais o tratamento produz seus efeitos. A complexidade por trás de um mecanismo causal parece bem representada pela máxima de Fisher quando argüido sobre o que poderia ser feito em estudos observacionais para elucidar o caminho que separa associação de causalidade: “Faça sua teoria elaborada” (apud Cochran, 1965). A elaboração a que Fisher faz alusão foi interpretada como a consideração, tanto quanto possível, de todas as conseqüências de uma hipótese causal estabelecida e como o planejamento detalhado de estudos para verificação de tais conseqüências. Entretanto, essa elaboração pode eventualmente ser simplificada pela construção de hipóteses causais mais específicas, de modo que as conseqüências dessas hipóteses possam ser consideradas e medidas. A máxima de Fisher é parafraseada por Rosembaun (1984), ao dizer que quando se estimam efeitos causais com base em um estudo observacional, é importante que se detalhe o ‘mecanismo causal’ tanto quanto o conhecimento científico vigente permita, verificando-se se os da-

dos do estudo em questão contradizem tal mecanismo. No entanto, deve-se observar que em experimentos randomizados efeitos causais podem ser estimados sem a especificação de um mecanismo causal. A necessidade de um mecanismo causal adjacente assume importância diferenciada em estudos observacionais e experimentais, principalmente porque, em experimentos randomizados, sabe-se que o mecanismo de designação de tratamentos é fortemente ignorável, enquanto em estudos observacionais esse mecanismo é apenas uma hipótese. Para Rosembaun (1984), um mecanismo causal em conjunto com um mecanismo de designação fortemente ignorável frequentemente apresenta conseqüências testáveis. Diante desses pontos, pode-se concluir que a presença de um mecanismo causal adjacente ajuda na investigação de um dado fator causal. Entretanto, sua ausência não parece ser um impedimento.

A formulação do Modelo de Rubin é, sem dúvida, bastante elegante. Estudar causalidade com base na idéia de respostas potenciais torna bem clara a noção do que seja um efeito causal e, conseqüentemente, viabiliza a utilização do instrumental estatístico para sua avaliação. É claro que diversas condições precisam ser satisfeitas para que a formulação do modelo represente adequadamente a complexidade dos problemas reais. Quanto a sua estruturação, viu-se que a hipótese de estabilidade (ou hipótese de valor estável unidade-tratamento) era fundamental, apesar de ser possível estudar causalidade quando esta hipótese não for válida. Em epidemiologia, essa situação é bastante comum, devido à existência de doenças contagiosas em que a exposição à infecção (ou contágio) assume um papel-chave. Sob esse aspecto, Halloran & Struchiner (1995) concluem que a relação entre exposição à infecção, efeitos indiretos, confundimento e mecanismo de designação precisa de mais atenção. Níveis de exposição à infecção diferentes assumem função diferente quando se avaliam efeitos diretos e indiretos de um programa de intervenção, tal como vacinação. Quando se avaliam os efeitos diretos da vacinação sobre a suscetibilidade numa situação em que a expo-

sição à infecção não é a mesma entre os dois grupos (vacinado e não-vacinado), então a estimativa do efeito causal estará viesada.

A hipótese fundamental que permite inferências causais é que o vetor de respostas (Y_t, Y_c) seja independente do mecanismo de designação. Sob randomização, viu-se que essa hipótese deveria ser satisfeita. Entretanto, diante de estudos observacionais apela-se para a observação de co-variáveis e para a hipótese de independência condicional, isto é,

$$(Y_t, Y_c) \perp S \mid X.$$

Como visto, um mecanismo que satisfaça a essa condição baseia-se na idéia de 'ignorabilidade' e deve gerar estimativas condicionalmente não viesadas para o efeito causal de interesse. É claro que a especificação de um mecanismo diferente de randomização que satisfaça à condição acima não deve ser trivial. Entretanto, estabelecido um mecanismo, os recursos que a estatística tradicionalmente utiliza para fazer inferências podem ser diretamente transferidos para o processo de inferência causal. Em particular, a abordagem bayesiana tem-se destacado no desenvolvimento de procedimentos e de teorias especificamente voltadas para a questão causal (Rubin, 1978; Schaffner, 1993; Gelman et al., 1995).

De forma bem genérica, pode-se dizer que se a estrutura representativa de causalidade presente no Modelo de Rubin é apropriada ou não, depende de uma identificação adequada dos elementos que a constituem. Assim, é usualmente fácil identificar as unidades (U), os tratamentos (K) e uma variável resposta (Y) em estudos experimentais randomizados, pois nessa situação tudo está sob o controle do investigador e são estabelecidos *a priori*. Entretanto, estudos observacionais complexos freqüentemente proporcionam casos em que mesmo analistas experientes podem discordar sobre como identificar apropriadamente os elementos do modelo (Holland, 1986).

Entre as abordagens de que a epidemiologia tradicionalmente se tem utilizado para discutir causalidade, a mais objetiva parece ser aquela que se

baseia nos critérios estabelecidos por Hill (1965). A abordagem filosófica e o Modelo de Rothman são de difícil operacionalização. No entanto, apesar de os critérios de Hill ajudarem a determinar se uma exposição é fator de risco para uma dada doença, sua aplicação também é limitada. Como visto, apenas o critério de temporalidade é necessário e nenhum dos outros é suficiente para uma interpretação causal. Adesão a qualquer um deles sem demais considerações poderia resultar em falsas conclusões. Por exemplo, é muito importante considerar a precisão e a validade interna dos resultados de cada estudo.

Os estudos epidemiológicos podem perfeitamente ser inseridos na lógica de causalidade devida a Rubin. Um ensaio clínico, por já ser randomizado, tem uma inserção imediata. Os estudos observacionais necessitariam da especificação de um mecanismo de designação de tratamentos que resgatasse (ou inferisse) a condição de exposição que cada indivíduo já possuía no momento do início do estudo. É nesse ponto que as contribuições da epidemiologia e da estatística devem se combinar para constituir uma análise mais abrangente e se aproximar mais da difícil tarefa que é o estabelecimento de causa. Se de um lado a estatística pode contribuir com o Modelo de Rubin, métodos de inferência ou modelagem, a epidemiologia pode contribuir com a fundamental discussão de validade das estimativas. Nesse sentido, a classificação de validade devida a Greenland (1991), apesar de ainda não formalizada, não só estende a discussão de viés tradicionalmente contida nos estudos epidemiológicos por meio da triade ‘confundimento, viés de informação e viés de seleção’, como também permite uma visualização mais adequada das limitações do Modelo de Rubin. Como visto, esse modelo é fortemente dependente do estabelecimento de um mecanismo de designação de tratamentos. Logo, uma especificação não apropriada para esse mecanismo implicaria falta de validade de especificação e, conseqüentemente, uma possível interpretação de causa ficaria comprometida. Por outro lado, já foi dito que um mecanismo de designação incorreto estaria relacionado a

confundimento, ou seja, à falta de validade de comparação. Na realidade, de acordo com os conceitos contidos na classificação de Greenland, o que acontece de fato, é uma falta de validade de especificação. Uma eventual confusão pode surgir porque qualquer violação das hipóteses adjacentes, tanto por erro de especificação quanto por erro de mensuração ou mesmo por falta de validade de seguimento, implica impossibilidade de comparação imediata entre os grupos sob os tratamentos considerados.

Há confundimento, isto é, falta validade de comparação, sempre que existir diferença entre os riscos de doença entre os grupos sob comparação, independentemente do fator causal em questão. Em outras palavras, haverá confundimento sempre que o grupo de indivíduos não expostos não representar o que aconteceria com os indivíduos expostos, caso eles não tivessem sido expostos. Planejar um estudo real em que tal conceito possa ser operacionalizado não parece ser tarefa simples. Entretanto, pode-se depositar uma razoável credibilidade nessa hipótese se o mecanismo é randomizado, já que sob esta condição espera-se que as distribuições de eventuais variáveis confundidoras não sejam muito diferentes nos dois grupos de exposição. E, como já dito aqui, a probabilidade de confundimento grave pode ser feita tão pequena quanto necessária aumentando-se o tamanho dos grupos randomizados. Além disso, sob randomização, qualquer eventual confundimento que ainda persista após ajustamentos adequados será considerado pelo erro padrão da estimativa, dado que a especificação do modelo estatístico utilizado para computar o efeito estimado e seu erro padrão esteja correta (Greenland, 1991).

Assim, atribuição de causa é dependente do estabelecimento de hipóteses que, de acordo com o estudo em questão, podem ser ou não plausíveis. As hipóteses de causa transiente, estabilidade temporal, independência, homogeneidade de unidades, efeito constante e valor estável unidade-tratamento aqui discutidas, combinadas ou não, constituem as premissas neces-

sárias para se estabelecer um modelo teórico de causalidade. Acrescente-se a elas ainda as questões relativas à operacionalidade peculiar a cada estudo, tais como viés de informação, viés de seleção, erros de mensuração, dados censurados e erros na especificação do modelo probabilístico de estimação, cuja consideração é fundamental para o estudo de causa. No caso de doenças contagiosas, exigem-se hipóteses especificamente sobre a exposição à infecção. A validade de uma atribuição de causa é, portanto, dependente de todas essas condições, com a agravante de em muitas situações não ser possível colocá-las à prova. Sendo assim, o modelo estatístico de causalidade devido a Rubin não deve ser visto como a panacéia da questão causal. Tal como a abordagem filosófica, ou os critérios estabelecidos por Hill ou ainda o modelo de causas componente/suficiente de Rothman, o Modelo de Rubin apresenta condicionantes que muitas vezes não permitem uma atribuição segura de causa para determinado fator. Sua contribuição sem o devido acompanhamento desses condicionantes, apresentados explicitamente, é de pouca valia.

Paralelamente, na atualidade têm sido sugeridas outras abordagens de causalidade, tal como os diagramas causais (Pearl, 1995), ou a incorporação de novos elementos ao Modelo de Rubin, tal como o de variáveis instrumentais (Angrist et al., 1996). Discute-se, ainda, a união da estrutura de causalidade devida a Rubin às abordagens filosófica e de modelos causais gráficos (Schaffner, 1993).

Concluindo, o julgamento final sobre os efeitos causais de um tratamento freqüentemente dependerá do acúmulo de evidências obtidas por meio de uma série de estudos. A contribuição de cada estudo depende da capacidade do investigador, ao interpretar os resultados de um estudo que mostre uma associação consistente com uma hipótese causal, de listar e discutir todas as explicações alternativas, incluindo hipóteses diferentes ou possíveis vieses.