

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação

Métodos de Inferência Causal para Estimação de Efeitos Terapêuticos: Estudo com Dados Observacionais de Pacientes com Doença Arterial Coronariana no MIMIC-IV

Matheus de Tulio

Monografia - MBA em Inteligência Artificial e Big Data

SERVIÇO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO ICMC-USP

Data de Depósito:

Assinatura: _____

Matheus de Tulio

Métodos de Inferência Causal para Estimação de Efeitos Terapêuticos: Estudo com Dados Observacionais de Pacientes com Doença Arterial Coronariana no MIMIC-IV

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências de Computação do Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo - ICMC/USP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Inteligência Artificial e Big Data.

Área de concentração: Inteligência Artificial

Orientador: Prof. Dr. Jean Roberto Ponciano

Versão original

São Carlos

2025

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi, ICMC/USP, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S856m	<p>Tulio, Matheus de Métodos de Inferência Causal para Estimação de Efeitos Terapêuticos: Estudo com Dados Observacionais de Pacientes com Doença Arterial Coronariana no MIMIC-IV / Matheus de Tulio ; orientador Jean Roberto Ponciano. – São Carlos, 2025. 52 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.</p> <p>Monografia (MBA em Inteligência Artificial e Big Data) – Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, 2025.</p> <p>1. LaTeX. 2. abnTeX. 3. Classe USPSC. 4. Editoração de texto. 5. Normalização da documentação. 6. Tese. 7. Dissertação. 8. Documentos (elaboração). 9. Documentos eletrônicos. I. Ponciano, Jean Roberto, orient. II. Título.</p>
-------	--

Matheus de Tulio

Causal Inference Methods for Estimating Therapeutic Effects: A Study with Observational Data from Patients with Coronary Artery Disease in MIMIC-IV

Monograph presented to the Department of Computer Science of the Institute of Mathematical and Computing Sciences, University of São Paulo - ICMC/USP, as part of the requirements for obtaining the title of Specialist in Artificial Intelligence and Big Data.

Concentration area: Artificial Intelligence

Advisor: Prof. Dr. Jean Roberto Ponciano

Original version

São Carlos

2025

Este trabalho é dedicado aos alunos da USP, como uma contribuição das Bibliotecas do Campus USP de São Carlos para o desenvolvimento e disseminação da pesquisa científica da Universidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à energia que rege o universo, por ter me guiado e iluminado meu caminho durante toda esta jornada acadêmica.

Ao meu orientador Jean, pela paciência, dedicação e conhecimento compartilhado, fundamentais para a realização desta pesquisa. Suas orientações foram essenciais para transformar ideias em conhecimento científico.

Aos meus familiares, pelo amor incondicional, compreensão nos momentos de ausência e apoio constante durante todos os anos de estudos. Vocês foram minha base e motivação.

Aos meus amigos, pelo companheirismo, incentivo e por acreditarem em meu potencial mesmo nos momentos de maior desafio. Sua amizade tornou esta caminhada mais leve e significativa.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para meu crescimento pessoal e profissional.

*“Renda-se, como eu me rendi.
Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei.
Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.”*
Clarice Lispector

RESUMO

Tulio, M. **Métodos de Inferência Causal para Estimação de Efeitos Terapêuticos: Estudo com Dados Observacionais de Pacientes com Doença Arterial Coronariana no MIMIC-IV**. 2025. 52 p. Monografia (MBA em Inteligência Artificial e Big Data) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2025.

A estimação de efeitos causais de medicamentos com dados observacionais constitui desafio metodológico fundamental devido a fatores confundidores e limitações éticas de ensaios randomizados. Este estudo avalia a aplicabilidade de métodos de inferência causal em pacientes hospitalizados com doença arterial coronariana (DAC), utilizando dados do mundo real para geração de evidências clínicas robustas. Comparar o desempenho dos estimadores de regressão linear (OLS), ponderação por probabilidade inversa (IPW) e duplamente robusto (DR) na estimação do efeito médio de tratamento de medicamentos sobre o tempo de permanência hospitalar em pacientes com doença arterial coronariana. Utilizou-se metodologia de inferência causal baseada no framework dos potenciais resultados, analisando 8.187 admissões hospitalares de 6.687 pacientes com doença arterial coronariana extraídos do MIMIC-IV (versão 2.2). Aplicaram-se três estimadores causais para avaliar 30 medicamentos clinicamente relevantes, seguindo pressupostos de não confundimento, positividade e consistência. A triangulação metodológica revelou convergência entre estimadores para medicamentos específicos. Nitroglicerina (OLS: -18,73 horas; DR: -22,12 horas), insulina (OLS: -18,76 horas; DR: -20,23 horas) e cloreto de potássio (OLS: -22,37 horas; DR: -24,93 horas) demonstraram efeitos consistentes de redução do tempo de internação. Atorvastatina (OLS: 6,95 horas; DR: 7,06 horas), carvedilol (OLS: 16,16 horas; DR: 10,78 horas) e heparina (OLS: 17,78 horas; DR: 21,37 horas) apresentaram aumento do tempo de permanência. O estimador duplamente robusto mostrou maior estabilidade, com intervalos de confiança aproximadamente 50% menores que o IPW. A população caracterizou-se por predominância masculina (74,3%) e diferenças etárias entre gêneros. Os métodos de inferência causal mostraram-se aplicáveis para avaliar efeitos medicamentosos em dados observacionais complexos. A triangulação metodológica foi fundamental para validação de resultados causais, com convergência aumentando confiança nos achados e divergências indicando necessidade de investigação adicional. Os resultados contribuem para avanços metodológicos em inferência causal aplicada à saúde e fornecem evidências para otimização de protocolos terapêuticos e gestão hospitalar.

Palavras-chave: Inferência causal, Doença arterial coronariana, MIMIC-IV, Estimadores causais, Tempo de permanência hospitalar, Medicamentos cardiovasculares, Inteligência Artificial, IA.

ABSTRACT

Tulio, M. **Causal Inference Methods for Estimating Therapeutic Effects: A Study with Observational Data from Patients with Coronary Artery Disease in MIMIC-IV**. 2025. 52 p. Monograph (MBA in Artificial Intelligence and Big Data) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2025.

The estimation of causal effects of medications with observational data constitutes a fundamental methodological challenge due to confounding factors and ethical limitations of randomized trials. This study evaluates the applicability of causal inference methods in hospitalized patients with coronary artery disease (CAD), using real-world data to generate robust clinical evidence. This study compares the performance of linear regression (OLS), inverse probability weighting (IPW), and doubly robust (DR) estimators in estimating the average treatment effect of medications on hospital length of stay in patients with coronary artery disease. Causal inference methodology based on the potential outcomes framework was used, analyzing 8,187 hospital admissions from 6,687 patients with coronary artery disease extracted from MIMIC-IV (version 2.2). Three causal estimators were applied to evaluate 30 clinically relevant medications, following assumptions of unconfoundedness, positivity, and consistency. Methodological triangulation revealed convergence between estimators for specific medications. Nitroglycerin (OLS: -18.73 hours; DR: -22.12 hours), insulin (OLS: -18.76 hours; DR: -20.23 hours), and potassium chloride (OLS: -22.37 hours; DR: -24.93 hours) demonstrated consistent effects in reducing hospitalization time. Atorvastatin (OLS: 6.95 hours; DR: 7.06 hours), carvedilol (OLS: 16.16 hours; DR: 10.78 hours), and heparin (OLS: 17.78 hours; DR: 21.37 hours) showed increased length of stay. The doubly robust estimator showed greater stability, with confidence intervals approximately 50% smaller than IPW. The population was characterized by male predominance (74.3%) and age differences between genders. Causal inference methods proved applicable for evaluating medication effects in complex observational data. Methodological triangulation was fundamental for causal results validation, with convergence increasing confidence in findings and divergences indicating need for additional investigation. The results contribute to methodological advances in causal inference applied to healthcare and provide evidence for optimizing

Keywords: Causal inference, Coronary artery disease, MIMIC-IV. Causal estimators, Hospital length of stay, Cardiovascular medications, Artificial intelligence. AI.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação anatômica da doença arterial coronariana, demonstrando o comprometimento do fluxo sanguíneo devido à formação de placas ateroscleróticas e trombos nas artérias coronárias. Figura retirada de (Boston Scientific, 2024)	26
Figura 2 – Distribuição das horas de permanência no hospital dos pacientes diagnosticados com doença arterial coronariana	41
Figura 3 – Distribuição do tempo de permanência hospitalar por medicamento administrado em pacientes com doença arterial coronariana	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana por gênero	42
Tabela 2 – Resultados dos estimadores de efeito causal dos medicamentos no tempo de permanência hospitalar	44
Tabela 3 – Comparação das amplitudes dos intervalos de confiança entre estimadores DR e IPW	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IA	Inteligência Artificial
DAC	Doença arterial coronariana
ATE	Efeito do tratamento médio
OLS	Mínimos Quadrados Ordinários
IPW	Estimador de ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento
DR	Duplamente Robusto
HGI	Índice de glicação da hemoglobina
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
SHAP	<i>Shapley Additive Explanations</i>
IC	Intervalo de Confiança
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	Objetivos	27
1.2	Justificativa	27
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	29
2.1	Inteligência Artificial na Área da Saúde	29
2.2	Inferência Estatística	29
2.3	Aprendizado de máquina	30
2.4	Inferência Causal	31
3	TRABALHOS RELACIONADOS	33
4	METODOLOGIA	35
4.1	Inferência Causal	35
4.2	Pressupostos para Identificação Causal	35
4.3	Estimadores de Efeito Causal	36
4.3.1	Estimador OLS	36
4.3.2	Estimador IPW	36
4.3.3	Estimador Duplamente Robusto	37
4.4	Avaliação dos Estimadores por Intervalo de Confiança	37
4.5	Coleta e Tratamento dos Dados	37
4.5.1	Configuração do Ambiente e Extração dos Dados	37
4.5.2	Critério de Seleção dos Pacientes	38
4.5.3	Identificação dos Medicamentos de Interesse	38
4.5.4	Processamento e Limpeza dos Dados	39
5	AValiação EXPERIMENTAL	41
5.1	Caracterização do Tempo de Permanência Hospitalar	41
5.2	Perfil Demográfico e Clínico por Gênero	41
5.3	Seleção e Análise dos Medicamentos	42
5.4	Análise dos Resultados dos Estimadores Causais	43
5.4.1	Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador OLS	44
5.4.2	Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador IPW	45
5.4.3	Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador Duplamente Robusto	45
5.4.4	Interpretação das Divergências Metodológicas	46
5.4.5	Validação e Robustez dos Resultados	47

6	CONCLUSÕES	49
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

No cenário contemporâneo da medicina, a inteligência artificial (IA) emerge como uma força transformadora na prática clínica, redefinindo aspectos fundamentais desde diagnósticos até o planejamento terapêutico. Sistemas de IA têm demonstrado avanços notáveis em especialidades que dependem da interpretação de dados complexos, como radiologia, patologia, gastroenterologia e oftalmologia, alcançando níveis de precisão comparáveis aos de especialistas humanos. Além da análise de imagens médicas, a IA expandiu suas aplicações para dados genômicos, processamento de linguagem natural em textos clínicos, sinais fisiológicos e registros eletrônicos de saúde, possibilitando abordagens multimodais que espelham o processo decisório clínico (Rajpurkar *et al.*, 2022).

Paralelo aos avanços tecnológicos, a crescente disponibilidade de grandes bases de dados clínicos tem viabilizado a aplicação de métodos estatísticos avançados para responder questões complexas em saúde. O MIMIC-IV (*Medical Information Mart for Intensive Care IV*) representa um marco neste contexto, oferecendo registros de pacientes que abrangem dados demográficos, diagnósticos, procedimentos, medicamentos e resultados clínicos detalhados (Johnson *et al.*, 2023). Esta riqueza de informações possibilita investigações sobre efetividade terapêutica utilizando métodos de inferência causal.

A inferência causal busca estabelecer relações de causa e efeito entre variáveis, permitindo determinar se uma intervenção específica (como a administração de um medicamento) efetivamente produz um resultado observado (como a redução do tempo de permanência hospitalar), em contraste com análises meramente associativas que podem ser confundidas por outros fatores. Em contextos observacionais de saúde, esta avaliação constitui um desafio metodológico significativo devido à heterogeneidade clínica dos pacientes e à presença de variáveis confundidoras que podem introduzir vieses nas estimativas de efeito. Para superar estas limitações, adota-se a estrutura de resultados potenciais, que fornece fundamentação matemática para a definição, identificação e estimação de efeitos causais através de quatro pressupostos centrais: não confundimento, positividade, consistência e ausência de interferência (Keller; Branson, 2024). Esta abordagem sustenta a implementação de diferentes estratégias de estimação, incluindo mínimos quadrados ordinários (OLS), ponderação por escore de propensão inversa (IPW) e estimador duplamente robusto (DR), cada qual com características específicas de desempenho. No contexto deste estudo, os métodos de inferência causal permitirão distinguir se determinados medicamentos efetivamente alteram o tempo de permanência hospitalar de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou se as associações observadas decorrem apenas de fatores confundidores, como a gravidade clínica dos pacientes. Esta abordagem possibilita identificar quais medicamentos possuem efeitos causais genuínos sobre o desfecho de interesse, superando

as limitações das análises puramente correlacionais e fornecendo evidências mais robustas para a tomada de decisão clínica e gestão hospitalar.

A escolha de pacientes com doença arterial coronariana como população de estudo justifica-se primariamente pelo impacto epidemiológico desta condição, que representa a principal causa isolada de morte mundialmente, sendo responsável por aproximadamente 7 milhões de óbitos anuais (Shahjehan; Sharma; Bhutta, 2025). A DAC caracteriza-se pela formação de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias que comprometem o fluxo sanguíneo para o miocárdio, podendo evoluir para eventos cardíacos graves (Figura ??).

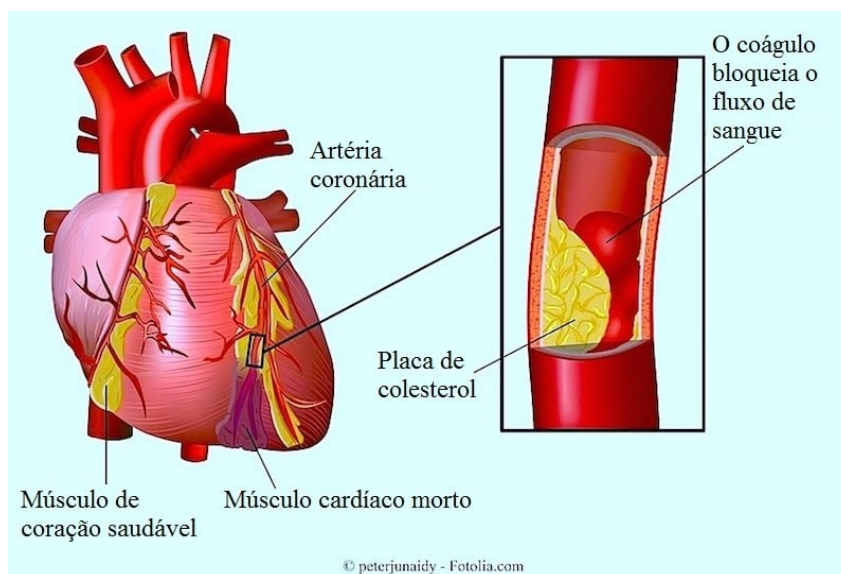


Figura 1 – Representação anatômica da doença arterial coronariana, demonstrando o comprometimento do fluxo sanguíneo devido à formação de placas ateroscleróticas e trombos nas artérias coronárias. Figura retirada de (Boston Scientific, 2024)

No contexto brasileiro, a doença arterial coronariana tem sido historicamente a principal causa de morte na população, constituindo-se em importante problema de saúde pública com prevalência estimada de 1,75% (2,5 milhões de indivíduos) na população maior que 20 anos em 2017, incidência de aproximadamente 121 mil casos anuais, além de 10% de todas as hospitalizações do SUS serem relacionadas ao grupo de doenças cardiovasculares, impondo custos econômicos significativos ao sistema público de saúde (Marinho, 2021). Adicionalmente, a alta prevalência desta condição no conjunto de dados MIMIC-IV, a heterogeneidade de tratamentos e a presença de múltiplas comorbidades envolvidos no seu tratamento e a relevância clínica da otimização do tempo de permanência hospitalar para redução de custos e melhoria da qualidade assistencial reforçam a importância desta escolha para aplicação de métodos de inferência causal em dados de saúde.

1.1 Objetivos

O objetivo principal desta pesquisa é comparar o desempenho dos estimadores de OLS, IPW e duplamente robusto na estimação do efeito médio de tratamento (ATE) de medicamentos específicos sobre o tempo de permanência hospitalar em pacientes com doença arterial coronariana, utilizando dados do MIMIC-IV.

Os objetivos específicos incluem:

1. Caracterizar a população de estudo em pacientes com doença arterial coronariana no MIMIC-IV;
2. Implementar e avaliar os três estimadores causais (OLS, IPW e duplamente robusto) quanto à sua capacidade de estimação do efeito médio de tratamento;
3. Identificar medicamentos com efeito causal significativo na redução ou aumento do tempo de hospitalização, quantificando a magnitude e significância estatística desses efeitos.

1.2 Justificativa

Esta investigação contribui tanto para o avanço metodológico na aplicação de técnicas de inferência causal em dados clínicos quanto para o conhecimento prático sobre efetividade de medicamentos em cardiologia. A comparação sistemática entre estimadores causais fornecerá orientações metodológicas valiosas para pesquisas futuras em epidemiologia clínica, enquanto os resultados específicos sobre medicamentos poderão subsidiar decisões clínicas baseadas em evidências causais robustas.

A integração de bases de dados clínicos de alta qualidade com métodos estatísticos avançados representa um passo significativo em direção à medicina personalizada e à otimização de protocolos terapêuticos hospitalares. Os achados desta pesquisa poderão contribuir para a melhoria dos cuidados de saúde em populações com doença arterial coronariana, demonstrando como a aplicação rigorosa de resultados potenciais pode extrair insights causais de dados observacionais complexos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Inteligência Artificial na Área da Saúde

A inteligência artificial tem se destacado como uma tecnologia transformadora na área da saúde, com avanços significativos nos últimos anos em diversas especialidades médicas. Estudos demonstram que sistemas de IA podem desempenhar uma ampla gama de funções, como auxiliar na geração de diagnósticos e seleção de tratamentos, fazer previsões de risco e estratificar doenças, reduzir erros médicos e melhorar a produtividade (He *et al.*, 2019). Um tema mais em alta, IA generativa, com a inclusão de técnicas como modelos de linguagem de grande escala, processamento de linguagem natural e modelos de geração de texto, demonstra potencial revolucionário em aplicações médicas como suporte à documentação clínica, educação médica, descoberta de medicamentos e comunicação com pacientes, embora apresente desafios críticos relacionados à confiabilidade, segurança clínica e necessidade de frameworks regulatórios apropriados (Zhang; Boulos, 2023).

Embora muitos avanços sejam promissores, a adoção ampla da IA na prática clínica enfrenta desafios técnicos, regulatórios e éticos. Esses incluem a necessidade de garantir a explicabilidade e interpretabilidade dos modelos para promover a confiança dos profissionais, enfrentar o problema do viés nos dados que pode afetar a equidade do atendimento, e lidar com questões relacionadas à privacidade e segurança dos dados dos pacientes (Holzinger *et al.*, 2019). Além disso, a rápida evolução das tecnologias de IA demanda regulamentações adaptativas para acompanhar as atualizações constantes dos modelos, garantindo a segurança e eficácia dos sistemas implantados.

Outro aspecto fundamental para o sucesso da IA em saúde é o desenvolvimento de estratégias colaborativas que integrem a inteligência artificial como ferramenta de apoio ao trabalho dos profissionais, ao invés de substituí-los. A convergência da IA com a medicina de precisão, que considera as características genômicas, clínicas e ambientais individuais dos pacientes, amplia as possibilidades para um cuidado de saúde altamente personalizado e orientado para melhores desfechos (Johnson *et al.*, 2021). Além disso, inovações como a geração de dados sintéticos e interfaces de usuário conversacionais impulsionam a usabilidade e integração da IA em ambientes clínicos, mantendo o foco na melhora contínua da experiência do paciente e da prática médica.

2.2 Inferência Estatística

A inferência estatística constitui um dos pilares fundamentais da metodologia científica, permitindo a obtenção de conclusões sobre populações inteiras a partir de informações coletadas em amostras representativas (Bolfarine; Sandoval, 2001). Diferentemente da

estatística descritiva, que se limita à organização e sumarização dos dados observados, a inferência estatística possibilita extrapolações cientificamente fundamentadas para além dos dados coletados, fornecendo as bases teóricas para a estimação de parâmetros populacionais desconhecidos e a quantificação da incerteza associada a essas estimativas. Este processo baseia-se na distinção fundamental entre *população* (conjunto completo de elementos de interesse) e *amostra* (subconjunto representativo selecionado para análise), utilizando estatísticas amostrais como estimadores dos parâmetros populacionais de interesse (Marshall; Jonker, 2011).

As principais ferramentas da inferência estatística incluem a construção de *intervalos de confiança*, o cálculo de *p-values* e a realização de *testes de hipóteses*. Os intervalos de confiança fornecem uma faixa de valores plausíveis para o parâmetro populacional, incorporando uma medida de incerteza através do coeficiente de confiança, que representa a probabilidade de que o procedimento de construção capture o verdadeiro valor do parâmetro. Os testes de hipóteses, por sua vez, avaliam a veracidade de afirmações específicas sobre os parâmetros, utilizando *p-values* para quantificar a evidência contra uma hipótese nula. Essas ferramentas trabalham de forma complementar, permitindo tanto a estimação quanto a avaliação de evidências científicas de maneira rigorosa e quantitativa (Bolfarine; Sandoval, 2001).

No contexto de pesquisas utilizando dados médicos complexos, a inferência estatística assume particular relevância ao permitir a generalização de resultados observacionais para populações clínicas mais amplas, controlando adequadamente as taxas de erro e fornecendo medidas de precisão essenciais para a tomada de decisões baseada em evidências. A aplicação correta destes princípios inferenciais constitui pré-requisito fundamental para análises mais avançadas, incluindo métodos de *inferência causal* que visam identificar e quantificar relações causais entre variáveis de interesse.

2.3 Aprendizado de máquina

O Aprendizado de máquina ou em inglês, *machine learning* (ML), representa uma abordagem algorítmica que se distingue das metodologias estatísticas tradicionais ao priorizar a capacidade preditiva através da identificação de padrões complexos em dados, utilizando algoritmos que aprendem automaticamente a partir de exemplos sem especificação explícita de modelos (Badillo *et al.*, 2020). Esta metodologia engloba técnicas de aprendizado supervisionado e não-supervisionado, permitindo o manejo de dados de alta dimensionalidade através de *features* que representam propriedades relevantes das unidades observacionais, sendo particularmente eficaz na captura de relações não-lineares e interações complexas entre variáveis através de algoritmos como *Random Forests*, *Support Vector Machines* e redes neurais.

A integração de ML com métodos de inferência causal representa uma abordagem

essencial para o cálculo de valores contrafactuais, fornecendo ferramentas computacionais robustas para lidar com a complexidade e alta dimensionalidade de dados observacionais (Grimmer, 2015; Prosperi *et al.*, 2020). Embora grandes volumes de dados por si só não superem problemas de seleção inerentes à inferência causal, técnicas de ML podem aprimorar significativamente a estimação de efeitos causais através de métodos de pareamento mais precisos e modelagem sofisticada de confundidores (Grimmer, 2015). A distinção fundamental entre modelos preditivos e intervencionais torna-se crucial, uma vez que modelos de predição não necessariamente possuem interpretação causal válida para cálculo de contrafactuais, exigindo a aplicação de metodologias causais rigorosas que assegurem a especificação correta de relações causa-efeito e a validação adequada dos cenários alternativos estimados (Prosperi *et al.*, 2020).

2.4 Inferência Causal

A inferência causal visa determinar se uma intervenção específica causa mudanças em desfechos de interesse, transcendendo análises baseadas puramente em associações (Nogueira *et al.*, 2022). Este campo divide-se em duas abordagens principais: a descoberta causal, que infere relações causais diretamente dos dados observacionais, e a inferência causal propriamente dita, que estima impactos de mudanças em variáveis específicas sobre desfechos de interesse.

A inferência causal em estudos observacionais requer abordagens metodológicas que permitam distinguir associações de relações causais verdadeiras. A notação de resultados potenciais (valores contrafactuais) oferece uma fundamentação teórica rigorosa para esta tarefa, conceitualizando que cada unidade de análise possui múltiplos desfechos possíveis correspondentes a diferentes condições de tratamento (Keller; Branson, 2024). Esta perspectiva permite a definição precisa de estimandos causais, como efeitos tratamentos médios e condicionais. A identificação destes efeitos causais depende de suposições fundamentais sobre o mecanismo de atribuição do tratamento, incluindo a ausência de confundimento não observado, sobreposição de distribuições de covariáveis entre grupos, e consistência dos resultados potenciais. Diversos métodos de estimação foram desenvolvidos para operacionalizar estes conceitos, incluindo abordagens baseadas em modelagem de resultados, ponderação por score de propensão, estimadores duplamente robustos, e técnicas de balanceamento de covariáveis como pareamento e estratificação, cada qual com propriedades estatísticas específicas adequadas a diferentes contextos de pesquisa (Keller; Branson, 2024).

3 TRABALHOS RELACIONADOS

Alguns estudos recentes utilizando dados da base MIMIC-IV têm empregado metodologias de análise de sobrevivência para investigar fatores prognósticos em pacientes críticos com doenças cardiovasculares. Pesquisadores brasileiros Lanzieri *et al.* (2022) analisaram 7.120 pacientes em unidade de terapia intensiva coronariana, aplicando análise de sobrevivência Kaplan–Meier e regressão de Cox para identificar fatores associados à mortalidade intra-hospitalar. Os resultados revelaram sobrevivência mediana de 28 dias com taxa de mortalidade de 17,5%, destacando a hiperpotassemia como fator de risco independente. Complementarmente, Wei *et al.* (2024) investigaram a relação entre o índice de glicação da hemoglobina (HGI) e prognóstico em pacientes críticos com doença arterial coronariana, utilizando modelos similares de análise de sobrevivência, Kaplan–Meier com teste log-rank e modelos de riscos proporcionais de Cox. O estudo incluiu 5.260 pacientes e encontrou uma mortalidade de 4,94% em 30 dias e 13,12% em 365 dias, demonstrando também uma relação em formato de U entre HGI e mortalidade, o que indica que tanto níveis baixos quanto altos do índice estão associados a maior risco de morte. Ambos os estudos evidenciam o potencial dos registros eletrônicos de saúde na identificação precoce de biomarcadores prognósticos, contribuindo para a estratificação de risco e gestão clínica otimizada de pacientes cardiovasculares críticos.

Pang *et al.* (2022) e Ye *et al.* (2023) utilizaram algoritmos de aprendizado de máquina para desenvolver modelos preditivos de mortalidade intra-hospitalar em pacientes críticos utilizando a base de dados MIMIC-IV. Pang *et al.* (2022) compararam quatro algoritmos (XGBoost, regressão logística, máquina de vetor de suporte e árvore de decisão) integrando dois sistemas de escore clínico — Acute Physiology Score III e Logistic Organ Dysfunction Score — para avaliação do risco, destacando o XGBoost como o modelo com melhor desempenho (AUC=0,918). Já Ye *et al.* (2023) aplicaram oito algoritmos de aprendizado de máquina, incluindo Gradient Boosting Decision Tree, Random Forest e XGBoost, realizando seleção de variáveis com o algoritmo Boruta e validação externa com o banco eICU-CRD, evidenciando o GBDT como superior (AUC=0,946). Ambos os estudos ressaltam o potencial do aprendizado de máquina na previsão precisa de desfechos em unidades de terapia intensiva, contribuindo para a otimização da gestão clínica e alocação de recursos.

Chen *et al.* (2023) desenvolveram uma ferramenta preditiva de risco de mortalidade intra-hospitalar para pacientes com insuficiência cardíaca internados em unidades de terapia intensiva, utilizando o algoritmo XGBoost treinado com dados da base MIMIC-IV. A seleção de 17 características clínicas relevantes foi realizada via regressão LASSO. O desempenho do modelo foi avaliado por meio da área sob a curva ROC (AUC), sendo

comparado com modelos de regressão logística e o modelo Get With The Guidelines-Heart Failure. O modelo XGBoost apresentou melhor discriminação com AUC de 0,771 (IC 95%: 0,757–0,784) e melhor calibração, conferindo maior benefício clínico no intervalo de probabilidade de 0% a 90%. Os métodos de explicação shapley additive explanations (SHAP) destacaram que o escore APS III, idade e escore SOFA foram os principais preditores de mortalidade.

O diferencial da presente pesquisa reside na aplicação de métodos robustos de inferência causal — regressão linear, ponderação por probabilidade inversa de tratamento (IPW) e estimadores duplamente robustos — para investigar o efeito médio dos medicamentos administrados em pacientes com doença arterial coronariana, utilizando dados do banco MIMIC-IV. Enquanto os estudos anteriores com essa base se concentram majoritariamente em análise de sobrevivência e modelagem preditiva de desfechos (como mortalidade) por meio de algoritmos de machine learning (Pang *et al.*, 2022; Ye *et al.*, 2023; Chen *et al.*, 2023), o foco desta pesquisa é identificar evidências causais nas estimativas do efeito dos tratamentos ao ajustar tanto para confundimento observado quanto para eventuais desvios de distribuição dos escores de propensão. Ao integrar técnicas tradicionais da estatística causal, como IPW e métodos duplamente robustos, é possível fornecer estimativas mais imparciais do impacto dos medicamentos, avançando o potencial dos registros eletrônicos de saúde não apenas para previsão prognóstica, mas também para embasar decisões clínicas sobre a efetividade terapêutica de medicamentos em pacientes com doença arterial coronariana.

4 METODOLOGIA

Neste capítulo, apresentamos a metodologia de inferência causal adotada para estimar o efeito médio do tratamento na aplicação de medicamentos para pacientes com doença coronariana. Utilizaremos o arcabouço dos potenciais resultados para definir, identificar e estimar efeitos causais através de três estimadores principais: regressão linear, ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento e o estimador duplamente robusto, (Facure, 2023).

4.1 Inferência Causal

No domínio de estudo desta investigação (doenças coronarianas), pode-se pensar no seguinte exemplo: considerar um paciente com doença arterial coronariana que pode receber ou não um determinado tratamento farmacológico. A inferência causal fundamenta-se no conceito dos potenciais resultados, onde para cada unidade experimental i , definimos dois potenciais desfechos: Y_i^1 representa o resultado que seria observado caso a unidade i recebesse o tratamento, e Y_i^0 o resultado sob condição controle.

O efeito causal individual é definido como:

$$\tau_i = Y_i^1 - Y_i^0 \quad (4.1)$$

Entretanto, devido ao problema fundamental da inferência causal, apenas um dos potenciais resultados é observável para cada indivíduo. Conseqüentemente, focamos na estimação do efeito médio do tratamento (ATE, do inglês *Average Treatment Effect*):

$$\text{ATE} = E[\tau_i] = E[Y_i^1 - Y_i^0] = E[Y_i^1] - E[Y_i^0] \quad (4.2)$$

No contexto clínico deste estudo, um ATE positivo indica que o tratamento aumenta o valor médio do desfecho em relação ao controle, enquanto um ATE negativo sugere redução. Considerando o tempo de permanência hospitalar como variável de desfecho, um ATE negativo representa benefício terapêutico, indicando que o tratamento farmacológico reduz o tempo médio de internação comparado ao grupo controle. Sem perda de generalidade, um ATE positivo sugere efeito adverso, com o tratamento resultando em maior tempo de permanência hospitalar.

4.2 Pressupostos para Identificação Causal

Para garantir a identificação do ATE a partir de dados observacionais, assumimos os seguintes pressupostos canônicos (Keller; Branson, 2024):

1. **Não confundimento:** Os potenciais resultados são condicionalmente independentes do tratamento dado o conjunto de covariáveis observadas:

$$Z_i \perp \{Y_i^0, Y_i^1\} \mid X_i \quad (4.3)$$

2. **Positividade:** Todos os indivíduos têm probabilidade positiva de receber qualquer nível de tratamento:

$$0 < P(Z_i = 1 \mid X_i) < 1 \text{ para todo } X_i \quad (4.4)$$

3. **Consistência:** O resultado observado corresponde ao resultado potencial do tratamento recebido:

$$Y_i^{obs} = Z_i Y_i^1 + (1 - Z_i) Y_i^0 \quad (4.5)$$

4. **Ausência de Interferência:** O tratamento de uma unidade não afeta o resultado de outras unidades.

4.3 Estimadores de Efeito Causal

4.3.1 Estimador OLS

O estimador de Mínimos Quadrados Ordinários (OLS) modela o desfecho observado como função linear do indicador de tratamento e das covariáveis de confusão:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 Z_i + \beta_2^T \mathbf{X}_i + \varepsilon_i \quad (4.6)$$

onde β_1 representa a estimativa do ATE. A estimação é realizada via mínimos quadrados ordinários. Sob especificação correta do modelo e satisfação dos pressupostos de identificação, o estimador fornece estimativas consistentes do efeito causal (Facure, 2023).

O estimador de OLS é dado por:

$$\hat{\tau}_{reg} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [\hat{\mu}_1(X_i) - \hat{\mu}_0(X_i)] \quad (4.7)$$

onde $\hat{\mu}_t(X_i)$ são as predições condicionais do desfecho para o tratamento $t \in \{0, 1\}$.

4.3.2 Estimador IPW

O método de Ponderação pelo Inverso da Probabilidade de Tratamento (IPW) utiliza o escore de propensão $e(X_i) = P(Z_i = 1 \mid X_i)$ para balancear a distribuição de covariáveis entre grupos tratados e controle, criando uma pseudo-população onde o tratamento é aleatório (Facure, 2023).

O estimador IPW é definido como:

$$\hat{\tau}_{IPW} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{Z_i Y_i}{\hat{e}(X_i)} - \frac{(1 - Z_i) Y_i}{1 - \hat{e}(X_i)} \right) \quad (4.8)$$

onde $\hat{e}(X_i)$ é a estimativa do escore de propensão, tipicamente obtida através de regressão logística ou outros métodos de classificação.

4.3.3 Estimador Duplamente Robusto

O estimador duplamente robusto (DR) combina modelos para o escore de propensão e para o desfecho, proporcionando robustez adicional ao ser consistente quando pelo menos um dos modelos é corretamente especificado (Facure, 2023).

O estimador é formulado como:

$$\hat{\tau}_{\text{DR}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\left(\hat{\mu}_1(X_i) + \frac{Z_i(Y_i - \hat{\mu}_1(X_i))}{\hat{e}(X_i)} \right) - \left(\hat{\mu}_0(X_i) + \frac{(1 - Z_i)(Y_i - \hat{\mu}_0(X_i))}{1 - \hat{e}(X_i)} \right) \right] \quad (4.9)$$

Este estimador aproveita as vantagens tanto da modelagem direta do desfecho quanto da ponderação por escore de propensão, mitigando limitações de cada abordagem isolada.

4.4 Avaliação dos Estimadores por Intervalo de Confiança

A avaliação da precisão dos estimadores de efeitos causais é fundamental para garantir inferências confiáveis, dito isso, os intervalos de confiança (IC) são ferramentas essenciais para expressar a incerteza nas estimativas.

Neste trabalho, os estimadores do efeito médio do tratamento — regressão linear, ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento e estimador duplamente robusto — terão seus intervalos de confiança calculados de forma paramétrica para regressão linear e via bootstrap para maior robustez ao IPW e estimador duplamente robusto (Facure, 2023).

Os IC fornecem um intervalo plausível para o valor real do efeito causal, comumente a 95% de confiança. Interpreta-se que um intervalo que não contém zero indica evidência estatística contra a hipótese nula de ausência de efeito.

4.5 Coleta e Tratamento dos Dados

Os dados utilizados neste estudo foram extraídos do banco de dados MIMIC-IV, versão 2.2, seguindo os procedimentos estabelecidos por (Vargas *et al.*, 2025). O MIMIC-IV constitui uma base de dados clínicos anonimizados contendo informações de aproximadamente 315 mil pacientes atendidos no Beth Israel Deaconess Medical Center entre 2008 e 2019.

4.5.1 Configuração do Ambiente e Extração dos Dados

O acesso aos dados foi realizado através da configuração de um ambiente local utilizando PostgreSQL, conforme metodologia descrita por (Vargas *et al.*, 2025). O processo

incluiu as seguintes etapas:

1. Aprovação nos cursos online¹ requeridos para ter acesso à base.
2. Instalação e configuração do PostgreSQL
3. Download dos arquivos CSV do MIMIC-IV através da plataforma PhysioNet
4. Criação do banco de dados local utilizando os scripts oficiais do repositório MIT-LCP
5. Importação das tabelas dos módulos HOSP e ICU
6. Verificação da integridade dos dados importados

A estrutura modular do MIMIC-IV permitiu acesso tanto aos dados hospitalares gerais (módulo HOSP) quanto aos dados específicos de unidades de terapia intensiva (módulo ICU), garantindo uma visão abrangente do cuidado clínico dos pacientes.

4.5.2 Critério de Seleção dos Pacientes

A população de estudo foi definida através da seleção de pacientes com diagnóstico principal de doença arterial coronariana (DAC). Os critérios de inclusão foram:

- Pacientes com códigos CID-9 ou CID-10 relacionados à doença arterial coronariana registrados como diagnóstico principal (`seq_num = 1`) na tabela `diagnoses_icd`

A consulta SQL utilizada para identificação dos pacientes seguiu a estrutura:

```
SELECT
    a.subject_id,
    a.hadm_id
FROM mimiciv_hosp.diagnoses_icd a
LEFT JOIN mimiciv_hosp.d_icd_diagnoses b
ON a.icd_code = b.icd_code AND a.icd_version = b.icd_version
WHERE a.seq_num IN (1) AND
a.icd_code IN ('41401', 'I25110', 'I2510', 'I25118', 'I25119')
```

4.5.3 Identificação dos Medicamentos de Interesse

Após a seleção da coorte de pacientes, foram identificados os medicamentos potencialmente relacionados ao tratamento da doença arterial coronariana. Este processo envolveu:

¹ <https://physionet.org/about/citi-course/>

1. Extração de todas as prescrições medicamentosas da tabela `prescriptions` para os pacientes selecionados
2. Seleção dos medicamentos em categorias terapêuticas relevantes para doença coronariana:
 - Antiagregantes plaquetários (previnem a formação de trombos nas artérias coronárias)
 - Anticoagulantes (reduzem o risco de eventos trombóticos e embólicos)
 - Beta-bloqueadores (diminuem a demanda miocárdica de oxigênio e controlam arritmias)
 - Estatinas (reduzem o colesterol e estabilizam placas ateroscleróticas)
 - Nitratos (promovem vasodilatação coronariana e alívio da angina)
3. Padronização das nomenclaturas ex.: 'Sodium Chloride 0.9%' para 'Sodium Chloride' ou 'Aspirin EC' para 'Aspirin'.

4.5.4 Processamento e Limpeza dos Dados

O conjunto de dados resultante passou por etapas de processamento para garantir qualidade e consistência:

- Remoção de registros duplicados
- Tratamento de valores ausentes em variáveis
- Criação de variáveis derivadas para análise, como a contagem total de medicamentos administrado a um paciente durante sua visita.

A base de dados final compreendeu informações demográficas e clínicas de pacientes com doença arterial coronariana, estruturadas de forma adequada para aplicação dos métodos de inferência causal propostos. As variáveis consideradas incluíram características demográficas (estado civil, raça e gênero), medidas antropométricas (idade na admissão, altura e peso), variáveis clínicas (número de medicamentos administrados e tempo de permanência hospitalar em horas) e desfecho de mortalidade hospitalar.

Trabalhos futuros poderão incorporar informações mais detalhadas sobre dosagem e administrações dos medicamentos para refinamento das análises causais.

5 AVALIAÇÃO EXPERIMENTAL

Como mencionado na seção 4.5, após aplicar os filtros para coleta das admissões de pacientes com diagnóstico primário de doença arterial coronariana, obtivemos 8.187 admissões de 6.687 pacientes distintos, partindo de mais de 400 mil observações iniciais. Esta redução substancial permite um foco direcionado à DAC, garantindo maior especificidade da amostra para análise causal dos efeitos do tratamento medicamentoso, embora os pacientes possam apresentar outros diagnósticos de complicações associadas.

5.1 Caracterização do Tempo de Permanência Hospitalar

O tempo de permanência hospitalar apresentou distribuição assimétrica, com mediana de 76,0 horas e média de 105,5 horas (Figura 2). A maior concentração de pacientes permaneceu entre 24 e 120 horas, com casos de internação prolongada estendendo-se por mais de 240 horas.

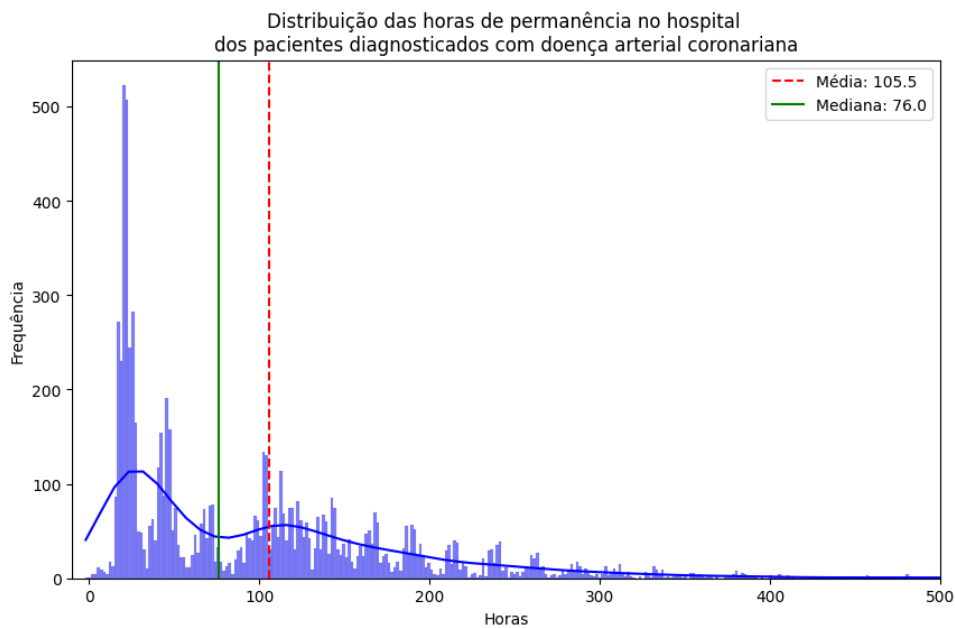


Figura 2 – Distribuição das horas de permanência no hospital dos pacientes diagnosticados com doença arterial coronariana

5.2 Perfil Demográfico e Clínico por Gênero

A amostra caracterizou-se por marcante predominância masculina (74,3%, n=4.971) em relação à feminina (25,7%, n=1.716). As mulheres apresentaram idade superior na admissão hospitalar comparadas aos homens ($70,2 \pm 11,5$ vs $66,9 \pm 10,8$ anos). Observaram-

se diferenças entre gêneros para características antropométricas e número de medicamentos prescritos, enquanto o tempo de permanência mostrou-se similar (110,4 vs 114,7 horas).

Quanto ao perfil socioeconômico, verificou-se maior proporção de homens casados (71,9% vs 42,2%) contrastando com maior prevalência de viuvez entre as mulheres (5,2% vs 24,6%). A mortalidade hospitalar manteve-se baixa em ambos os grupos (0,38% vs 0,58%). A Tabela 1 apresenta as características detalhadas da amostra estratificada por gênero.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana por gênero

Variável	Masculino (n=4.971)	Feminino (n=1.716)
Idade na admissão (anos)	66,9 (10,8)	70,2 (11,5)
Altura (cm)	174,2 (13,2)	159,5 (7,6)
Peso (kg)	88,4 (21,5)	74,6 (18,1)
Contagem de medicamentos	67,3 (54,7)	62,1 (57,3)
Tempo de permanência (horas)	114,7 (111,9)	110,4 (112,7)
Estado civil (%)		
Casado	71,9	42,2
Viúvo	5,2	24,6
Solteiro	16,9	21,9
Divorciado	6,1	11,3
Mortalidade hospitalar (%)	0,38	0,58

Dados apresentados como média (desvio padrão) ou frequência (%).

5.3 Seleção e Análise dos Medicamentos

Para avaliar o efeito dos medicamentos nos pacientes com DAC, realizou-se seleção criteriosa dos 1.519 medicamentos distintos administrados durante as internações. Considerando a complexidade computacional e metodológica de aplicar as técnicas de análise causal a este extenso arsenal farmacológico, foram identificados os 30 medicamentos mais frequentes e clinicamente pertinentes. Estes foram organizados em categorias terapêuticas, incluindo medicamentos para prevenção de coágulos, controle da pressão arterial, vasodilatadores, redução do colesterol, proteção cardíaca e suporte ao funcionamento cardiovascular. Esta curadoria proporciona base sólida e viável para investigação causal robusta dos tratamentos medicamentosos.

A análise exploratória da distribuição do tempo de permanência por medicamento administrado (Figura 3) revela a complexidade da interpretação descritiva dos efeitos farmacológicos. A considerável sobreposição entre distribuições, ampla variabilidade interna e presença de valores extremos tornam impraticável a identificação clara dos impactos no tempo de internação através de análise descritiva simples. Por exemplo, medicamentos

como atorvastatina e carvedilol apresentam distribuições com medianas relativamente próximas (80-120 horas), mas com diferenças substanciais na variabilidade e presença de *outliers*, enquanto outros como heparina e sulfato de magnésio mostram sobreposições significativas em seus intervalos interquartílicos. Este cenário fundamenta a necessidade de métodos de inferência causal mais robustos, capazes de controlar fatores de confusão e estimar adequadamente os efeitos específicos de cada medicamento.

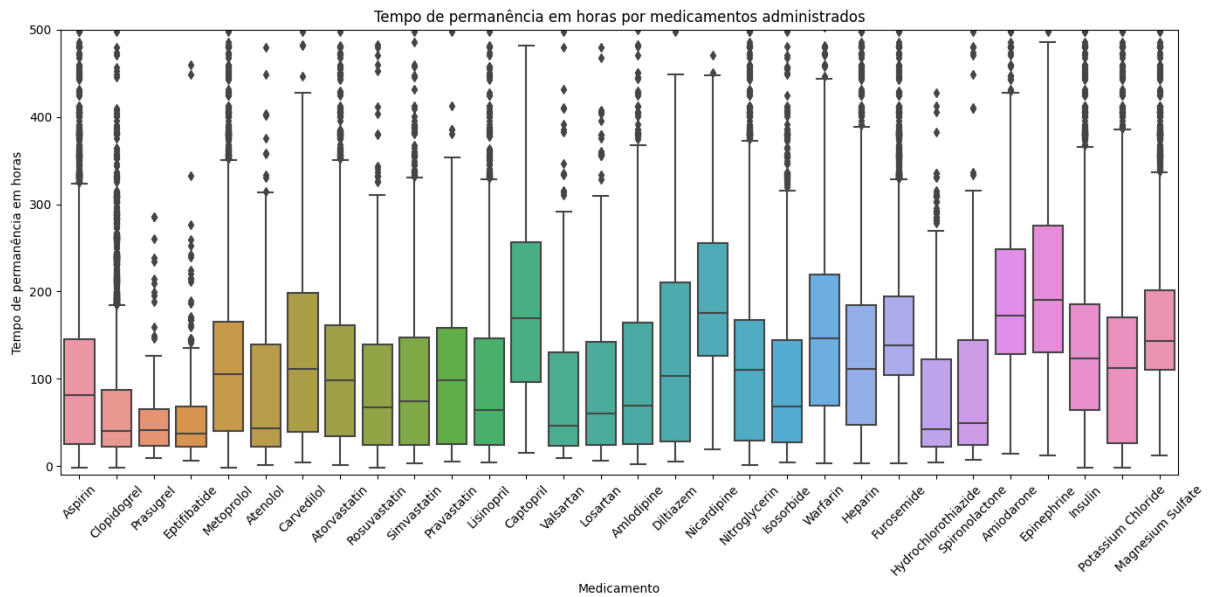


Figura 3 – Distribuição do tempo de permanência hospitalar por medicamento administrado em pacientes com doença arterial coronariana

5.4 Análise dos Resultados dos Estimadores Causais

A aplicação dos três estimadores de inferência causal aos dados de pacientes com doença arterial coronariana produziu resultados que demonstram tanto a complexidade da estimação causal em dados observacionais quanto a relevância da triangulação metodológica para validação de achados. Os resultados apresentados na Tabela 2 constituem evidência dos efeitos dos medicamentos sobre o tempo de permanência hospitalar, fundamentada em propriedades estatísticas distintas de cada estimador. Cabe ressaltar que a ordem de apresentação dos medicamentos na tabela é aleatória, não refletindo qualquer hierarquização por importância clínica ou magnitude dos efeitos observados.

Tabela 2 – Resultados dos estimadores de efeito causal dos medicamentos no tempo de permanência hospitalar

Medicamento	ATE OLS	IC OLS	ATE IPW	IC IPW	ATE DR	IC DR	n (T/C)
Aspirina	-1,38	[-11,28; 8,52]	53,99*	[48,37; 59,61]	-1,41	[-3,13; 0,31]	8089/98
Clopidogrel	7,15*	[4,79; 9,51]	30,43*	[24,60; 36,27]	1,69	[-3,51; 7,06]	4029/4158
Prasugrel	6,00	[-1,08; 13,07]	-48,50*	[-53,09; -43,90]	5,36*	[3,10; 7,65]	197/7990
Eptifibatida	5,92*	[0,91; 10,93]	-34,26*	[-39,27; -29,24]	6,71*	[1,74; 13,40]	400/7787
Metoprolol	-0,55	[-3,33; 2,23]	24,30*	[19,87; 28,72]	-0,26	[-4,70; 3,92]	6456/1731
Atenolol	-2,49	[-6,04; 1,07]	-1,86	[-6,75; 3,04]	-2,06	[-5,89; 2,21]	835/7352
Carvedilol	16,16*	[12,25; 20,06]	12,42*	[7,43; 17,40]	10,78*	[6,71; 14,96]	678/7509
Atorvastatina	6,95*	[4,76; 9,14]	5,51*	[0,68; 10,34]	7,06*	[4,74; 9,30]	4863/3324
Rosuvastatina	-1,00	[-4,26; 2,27]	-1,05	[-5,91; 3,80]	-1,04	[-4,36; 2,39]	1011/7176
Sinvastatina	-3,11*	[-5,73; -0,49]	-3,41	[-8,00; 1,19]	-2,84*	[-5,26; -0,30]	1764/6423
Pravastatina	-2,24	[-6,52; 2,03]	-1,63	[-6,15; 2,90]	-2,37	[-5,95; 1,36]	553/7634
Lisinopril	4,50*	[2,23; 6,76]	5,33*	[0,60; 10,06]	4,29*	[1,91; 6,74]	2829/5358
Captopril	16,72*	[9,37; 24,07]	73,24*	[67,49; 78,99]	13,09*	[9,17; 17,12]	181/8006
Valsartana	3,22	[-1,60; 8,05]	-7,78*	[-12,56; -3,00]	3,90	[-0,21; 8,57]	430/7757
Losartana	1,87	[-2,01; 5,76]	4,79	[-0,31; 9,90]	2,15	[-2,03; 6,32]	690/7497
Anlodipino	4,57*	[1,83; 7,32]	3,31	[-1,47; 8,09]	4,17*	[1,41; 7,10]	1578/6609
Diltiazem	5,03	[-0,09; 10,15]	12,01*	[6,96; 17,07]	0,57	[-3,79; 4,98]	381/7806
Nicardipino	-10,39*	[-15,97; -4,81]	58,82*	[52,39; 65,25]	-16,06*	[-20,40; -11,73]	341/7846
Nitroglicerina	-18,73*	[-21,40; -16,06]	21,28*	[16,90; 25,66]	-22,12*	[-26,61; -18,30]	6097/2090
Isossorbida	5,60*	[3,11; 8,10]	5,80*	[1,04; 10,56]	5,31*	[2,86; 7,81]	2028/6159
Varfarina	4,23*	[0,99; 7,48]	3,25	[-1,99; 8,50]	1,82	[-2,50; 5,82]	1156/7031
Heparina	17,78*	[15,54; 20,02]	30,04*	[26,08; 34,01]	21,37*	[19,23; 23,46]	4766/3421
Furosemida	-17,26*	[-20,07; -14,45]	20,90*	[15,94; 25,86]	-14,36*	[-19,83; -9,77]	4260/3927
Hidroclorotiazida	-2,06	[-5,82; 1,71]	-2,48	[-7,48; 2,51]	-1,73	[-6,08; 3,03]	739/7448
Espironolactona	12,07*	[5,33; 18,81]	2,70	[-2,66; 8,05]	12,20*	[7,63; 17,26]	213/7974
Amiodarona	-4,65*	[-8,14; -1,16]	16,11*	[9,40; 22,83]	-9,09*	[-17,26; -2,26]	1183/7004
Epinefrina	6,75*	[2,62; 10,87]	45,33*	[39,97; 50,69]	0,40	[-4,17; 4,23]	760/7427
Insulina	-18,76*	[-21,42; -16,09]	34,19*	[29,92; 38,46]	-20,23*	[-23,60; -17,16]	5166/3021
Cloreto de Potássio	-22,37*	[-24,98; -19,76]	19,51*	[15,12; 23,91]	-24,93*	[-28,44; -21,71]	5858/2329
Sulfato de Magnésio	-16,34*	[-19,41; -13,27]	49,12*	[44,98; 53,27]	-10,19*	[-13,71; -6,81]	4003/4184

ATE = Efeito Médio do Tratamento (horas); IC = Intervalo de Confiança 95%; T/C = Tratados/Controles.
 OLS = Mínimos Quadrados Ordinários; IPW = Ponderação por Probabilidade Inversa; DR = Duplamente Robusto.

* indica significância estatística ao nível de 5% (intervalo de confiança não contém zero).

5.4.1 Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador OLS

O estimador de Mínimos Quadrados Ordinários, por sua natureza paramétrica, oferece a vantagem da simplicidade interpretativa e estabilidade computacional. Os resultados obtidos revelam padrões clinicamente coerentes, particularmente para medicamentos com mecanismos de ação bem estabelecidos. A nitroglicerina apresenta efeito redutor de 18,73 horas (IC: -21,40 a -16,06), resultado consistente com sua função vasodilatadora bem documentada. Como potente vasodilatador, a nitroglicerina reduz efetivamente a pressão arterial através do relaxamento das células musculares das paredes dos vasos sanguíneos, induzindo assim vasodilatação (Sharma *et al.*, 2024). Este mecanismo, combinado com seu uso em situações de emergência, favorece estabilização clínica mais rápida e alta hospitalar precoce. Similarmente, a insulina demonstra redução de 18,76 horas (IC: -21,42 a -16,09), refletindo potencialmente melhor controle glicêmico e estabilização clínica mais rápida.

A principal limitação do estimador OLS reside na suposição de ausência de confundimento não observado. Contudo, a inclusão do conjunto de variáveis demográficas, clínicas e temporais na especificação do modelo mitiga parcialmente esta limitação. Como destacado

em estudos metodológicos sobre inferência causal, intervalos de confiança com amplitudes reduzidas indicam precisão estatística adequada. Como visto na Tabela 2, isso ocorreu para a maioria dos medicamentos, com intervalos de confiança apresentando amplitudes inferiores a 12 horas para medicamentos como atorvastatina (IC: 4,76 a 9,14, amplitude de 4,38 horas), lisinopril (IC: 2,23 a 6,76, amplitude de 4,53 horas) e clopidogrel (IC: 4,79 a 9,51, amplitude de 4,72 horas). Estes intervalos estreitos conferem maior confiabilidade às estimativas pontuais do efeito causal, permitindo inferências mais precisas sobre os impactos dos tratamentos farmacológicos no tempo de permanência hospitalar.

5.4.2 Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador IPW

O método de Ponderação por Probabilidade Inversa fundamenta-se na correção do viés de seleção através da reponderação das observações baseada no escore de propensão. Os resultados evidenciam maior variabilidade comparativamente aos demais estimadores, fenômeno esperado devido à natureza semi-paramétrica do método e sua sensibilidade à qualidade do modelo de propensão estimado.

Casos como o captopril (ATE = 73,24 horas, IC: 67,49 a 78,99) merecem interpretação cuidadosa. O efeito elevado pode refletir: (i) seleção diferencial de pacientes mais graves para uso deste medicamento específico; (ii) instabilidade dos pesos IPW em regiões de baixa densidade da distribuição do escore de propensão; (iii) especificação inadequada do modelo de primeira etapa. A propriedade de consistência do IPW depende criticamente da especificação correta do modelo de propensão, o que foi endereçado através da inclusão de termos não-lineares e interações entre covariadas.

A volatilidade observada em alguns medicamentos reflete a conhecida sensibilidade do IPW à presença de pesos extremos, como evidenciado pela aspirina (ATE = 53,99 horas), nicardipino (ATE = 58,82 horas) e sulfato de magnésio (ATE = 49,12 horas), todos apresentando estimativas substancialmente divergentes dos demais métodos. Esta limitação é especialmente evidente para medicamentos com baixa prevalência de uso, como evidenciado pelos tamanhos amostrais desbalanceados.

5.4.3 Propriedades Teóricas e Desempenho do Estimador Duplamente Robusto

O estimador DR combina as vantagens dos métodos baseados em resultado (*outcome regression*) e propensão (*propensity score*), oferecendo proteção contra especificação incorreta de qualquer um dos modelos individualmente. Esta propriedade de dupla robustez confere maior confiabilidade aos resultados, particularmente evidente na convergência de estimativas para medicamentos com uso frequente e distribuição balanceada.

Os resultados do DR apresentam propriedades de estabilização em relação aos demais estimadores, frequentemente mitigando a volatilidade observada no IPW. Para carvedilol, observa-se que o DR (ATE = 10,78 horas) apresenta estimativa mais conservadora

comparado ao OLS (ATE = 16,16 horas) e IPW (ATE = 12,42 horas), sugerindo capacidade de correção de vieses presentes em ambos os métodos individuais. Para atorvastatina, a convergência entre os três métodos (OLS: 6,95; IPW: 5,51; DR: 7,06) fornece evidência robusta de efeito causal positivo sobre o tempo de permanência, indicando que pacientes tendem a permanecer mais tempo no hospital quando são submetidos a este medicamento. Esta observação pode estar relacionada ao perfil clínico mais complexo dos pacientes que recebem terapia com estatinas em altas doses, já que estudos recentes demonstram que a terapia intensiva com estatinas é prescrita preferencialmente para pacientes de alto risco cardiovascular com doença arterial coronariana avançada (Stepień *et al.*, 2023). Além disso, o uso de atorvastatina pode refletir estratégias terapêuticas mais agressivas em pacientes com maior gravidade clínica, contribuindo para internações mais prolongadas devido à necessidade de monitoramento intensivo e manejo de comorbidades associadas.

A estabilidade superior do DR comparativamente ao IPW é evidente na menor amplitude dos intervalos de confiança para vários medicamentos, resultado da combinação eficiente de informação proveniente de ambos os modelos componentes. A Tabela 3 ilustra esta superioridade metodológica para medicamentos selecionados.

Tabela 3 – Comparação das amplitudes dos intervalos de confiança entre estimadores DR e IPW

Medicamento	IC DR	Amplitude DR	IC IPW	Amplitude IPW	Redução (%)
Atorvastatina	4,74 a 9,30	4,56	0,68 a 10,34	9,66	52,8
Lisinopril	1,91 a 6,74	4,83	0,60 a 10,06	9,46	48,9
Sinvastatina	-5,26 a -0,30	4,96	-8,00 a 1,19	9,19	46,0

Todas as medidas em horas. DR = Duplamente Robusto; IPW = Ponderação por Probabilidade Inversa.

Em todos os casos apresentados, o estimador DR demonstra intervalos de confiança com amplitude aproximadamente 50% menor que o IPW, evidenciando que o método duplamente robusto oferece estimativas mais precisas e confiáveis dos efeitos causais dos tratamentos farmacológicos, validando sua superioridade metodológica na inferência causal aplicada.

5.4.4 Interpretação das Divergências Metodológicas

As divergências observadas entre estimadores não constituem falha metodológica, mas sim reflexo das diferentes suposições identificadoras subjacentes a cada abordagem. Medicamentos com estimativas convergentes (atorvastatina, sinvastatina, lisinopril) oferecem evidência robusta de efeitos causais, validada através da triangulação metodológica.

Casos de divergência substancial, como aspirina e nitroglicerina, requerem interpretação contextual cuidadosa. Para aspirina, a discrepância entre IPW (ATE = 53,99 horas) e OLS/DR (ATE = -1,4 horas) pode indicar seleção complexa não capturada adequadamente

pelo modelo de propensão, possivelmente relacionada a indicações específicas ou tempo de administração em relação à apresentação clínica.

5.4.5 Validação e Robustez dos Resultados

A estratégia de estimação múltipla implementada neste estudo segue práticas bem estabelecidas da literatura econométrica em inferência causal, proporcionando avaliação abrangente da sensibilidade dos resultados às diferentes suposições identificadoras. Os medicamentos com resultados consistentes entre métodos demonstram robustez causal, enquanto aqueles com alta variabilidade sinalizam necessidade de investigação adicional dos mecanismos de confundimento.

A amplitude dos intervalos de confiança reflete adequadamente a incerteza estatística inerente à estimação causal em dados observacionais, proporcionando base sólida para interpretação prudente dos efeitos identificados. A triangulação metodológica implementada constitui abordagem conservadora e cientificamente rigorosa para inferência causal em contexto de cuidados de saúde.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho demonstrou que os métodos de inferência causal podem ser aplicados com sucesso para avaliar os efeitos de medicamentos no tempo de permanência hospitalar de pacientes com doença arterial coronariana. A análise de 8.187 admissões, considerando as variáveis demográficas, clínicas e temporais incluídas neste estudo, utilizando três estimadores diferentes revelou convergência de resultados para alguns medicamentos. Aplicando o critério de convergência entre pelo menos dois dos três estimadores (OLS, IPW e DR), observou-se que medicamentos como nitroglicerina (OLS: -18,73 horas; DR: -22,12 horas), insulina (OLS: -18,76 horas; DR: -20,23 horas) e cloreto de potássio (OLS: -22,37 horas; DR: -24,93 horas) consistentemente reduzem o tempo de internação, enquanto atorvastatina (OLS: 6,95 horas; DR: 7,06 horas), carvedilol (OLS: 16,16 horas; DR: 10,78 horas) e heparina (OLS: 17,78 horas; DR: 21,37 horas) o aumentam na maioria dos métodos. É importante ressaltar que estes resultados são específicos ao conjunto de variáveis de controle utilizadas na análise, e a substituição ou inclusão de outras variáveis (como comorbidades adicionais, dosagens específicas ou interações medicamentosas) poderia alterar significativamente esses achados.

Do ponto de vista metodológico, a comparação entre os três estimadores mostrou a importância de usar múltiplas abordagens para validar resultados em dados observacionais. A convergência de resultados entre os métodos aumenta a confiança nas estimativas causais, enquanto divergências substanciais (como observado para aspirina e captopril) sinalizam a necessidade de investigação mais aprofundada sobre potenciais vieses de seleção ou confundimento não observado. A caracterização demográfica da população estudada, com predominância masculina e diferenças etárias entre gêneros, contribui para o entendimento do perfil epidemiológico da DAC e pode orientar políticas de saúde mais direcionadas.

Para trabalhos futuros, recomenda-se abordar a complexidade das interações medicamentosas, uma vez que pacientes raramente utilizam medicamentos isoladamente. A colaboração com especialistas em farmacologia seria fundamental para interpretar adequadamente os efeitos observados, considerando que um paciente que recebe medicamento X frequentemente também recebe Y, Z e mais tantos outros medicamentos simultaneamente. Dados incluindo informações sobre dosagens, tempo de administração, duração do tratamento e combinações específicas de medicamentos permitiriam análises mais refinadas.

Outro aspecto promissor seria a investigação dos efeitos causais condicionais em subgrupos populacionais específicos, como a análise diferenciada entre pacientes com mais de 60 anos versus aqueles com menos de 60 anos, ou entre diferentes perfis de comorbidades. É possível que os efeitos dos medicamentos no tempo de permanência hospitalar variem significativamente entre essas populações devido a diferenças no metabolismo, capacidade

de resposta terapêutica e perfil de risco. Por exemplo, pacientes idosos podem apresentar maior sensibilidade a determinados medicamentos que influenciem diretamente o tempo de recuperação e alta hospitalar.

Adicionalmente, a expansão para múltiplos centros hospitalares e a incorporação de dados longitudinais proporcionariam maior generalização dos achados e melhor compreensão dos efeitos causais dos tratamentos medicamentosos na prática clínica, permitindo o desenvolvimento de protocolos terapêuticos mais personalizados e eficazes.

REFERÊNCIAS

- BADILLO, S. *et al.* An introduction to machine learning. **Clinical pharmacology & therapeutics**, Wiley Online Library, v. 107, n. 4, p. 871–885, 2020.
- BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. C. **Introdução à inferência estatística**. [S.l.: s.n.]: SBM, 2001. v. 2.
- Boston Scientific. **Doença Arterial Coronariana**. 2024. Acesso em: 20 set. 2025. Disponível em: <https://www.bostonscientific.com/pt-BR/pacientes/condicoes-clinicas/doenca-arterial-coronariana.html>.
- CHEN, Z. *et al.* Machine learning-based in-hospital mortality risk prediction tool for intensive care unit patients with heart failure. **Frontiers in cardiovascular medicine**, Frontiers Media SA, v. 10, p. 1119699, 2023.
- FACURE, M. **Causal Inference in Python**. [S.l.: s.n.]: "O'Reilly Media, Inc.", 2023.
- GRIMMER, J. We are all social scientists now: How big data, machine learning, and causal inference work together. **PS: Political Science & Politics**, Cambridge University Press, v. 48, n. 1, p. 80–83, 2015.
- HE, J. *et al.* The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. **Nature medicine**, Nature Publishing Group US New York, v. 25, n. 1, p. 30–36, 2019.
- HOLZINGER, A. *et al.* Causability and explainability of artificial intelligence in medicine. **Wiley interdisciplinary reviews: data mining and knowledge discovery**, Wiley Online Library, v. 9, n. 4, p. e1312, 2019.
- JOHNSON, A. E. *et al.* MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset. **Scientific data**, Nature Publishing Group UK London, v. 10, n. 1, p. 1, 2023.
- JOHNSON, K. B. *et al.* Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. **Clinical and translational science**, Wiley Online Library, v. 14, n. 1, p. 86–93, 2021.
- KELLER, B.; BRANSON, Z. Defining, identifying, and estimating causal effects with the potential outcomes framework: a review for education research. **Asia Pacific Education Review**, Springer, v. 25, n. 3, p. 575–594, 2024.
- LANZIERI, P. G. *et al.* Survival analysis of coronary care unit patients from MIMIC-IV database. **medRxiv**, Cold Spring Harbor Laboratory Press, p. 2022–04, 2022.
- MARINHO, F. **Prognóstico da Doença Arterial Coronariana em Hospitais Públicos no Brasil: O Estudo ERICO e Uso do Conhecimento na Saúde Pública**. [S.l.: s.n.]: SciELO Brasil, 2021. 986–987 p.
- MARSHALL, G.; JONKER, L. An introduction to inferential statistics: A review and practical guide. **Radiography**, Elsevier, v. 17, n. 1, p. e1–e6, 2011.
- NOGUEIRA, A. R. *et al.* Methods and tools for causal discovery and causal inference. **Wiley interdisciplinary reviews: data mining and knowledge discovery**, Wiley Online Library, v. 12, n. 2, p. e1449, 2022.

PANG, K. *et al.* Establishment of icu mortality risk prediction models with machine learning algorithm using mimic-iv database. **Diagnostics**, MDPI, v. 12, n. 5, p. 1068, 2022.

PROSPERI, M. *et al.* Causal inference and counterfactual prediction in machine learning for actionable healthcare. **Nature Machine Intelligence**, Nature Publishing Group UK London, v. 2, n. 7, p. 369–375, 2020.

RAJPURKAR, P. *et al.* Ai in health and medicine. **Nature medicine**, Nature Publishing Group US New York, v. 28, n. 1, p. 31–38, 2022.

SHAHJEHAN, R. D.; SHARMA, S.; BHUTTA, B. S. **Coronary Artery Disease**. 2025. Updated 2024 Oct 9; accessed 2025-09-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK564304/>.

SHARMA, R. K. *et al.* Optimizing cardiovascular performance following myocardial infarction: The significance of nitroglycerin in regulating blood flow. **Janaki Medical College Journal of Medical Science**, v. 12, n. 02, p. 32–45, 2024.

STĘPIEŃ, K. *et al.* Effect of high-dose statin therapy on coagulation factors: Lowering of factor xi as a modifier of fibrin clot properties in coronary artery disease. **Vascular pharmacology**, Elsevier, v. 149, p. 107153, 2023.

VARGAS, W. *et al.* Acesso e recuperação de dados biomédicos no mimic-iv. *In: _____*. [S.l.: s.n.], 2025. p. 45–88. ISBN 9788576696315.

WEI, X. *et al.* Risk analysis of the association between different hemoglobin glycation index and poor prognosis in critical patients with coronary heart disease-a study based on the mimic-iv database. **Cardiovascular Diabetology**, Springer, v. 23, n. 1, p. 113, 2024.

YE, Z. *et al.* The prediction of in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with coronary artery disease using machine learning models. **European Journal of Medical Research**, Springer, v. 28, n. 1, p. 33, 2023.

ZHANG, P.; BOULOS, M. N. K. Generative ai in medicine and healthcare: promises, opportunities and challenges. **Future Internet**, MDPI, v. 15, n. 9, p. 286, 2023.