

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA

**INTRODUÇÃO À ANÁLISE CAUSAL DE MEDIAÇÃO
UTILIZANDO MODELOS ESTRUTURAIS MARGINAIS POR
MEIO DE UM ALGORITMO *G-Computation***

LUÍSA BACK

Porto Alegre
2018

LUÍSA BACK

**INTRODUÇÃO À ANÁLISE CAUSAL DE MEDIAÇÃO UTILIZANDO MODELOS
ESTRUTURAIS MARGINAIS POR MEIO DE UM ALGORITMO *G-Computation***

Trabalho de conclusão de curso submetido
como requisito parcial para a obtenção do
grau de Bacharelado em Estatística

Orientador
Prof. Dr. Álvaro Vigo

Porto Alegre
2018

Instituto de Matemática e Estatística
Departamento de Estatística

**Introdução à análise causal de mediação utilizando modelos estruturais
marginais por meio de um algoritmo *G-Computation***

Luísa Back

Banca examinadora:

Prof. Dr. Álvaro Vigo
UFRGS

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis
UFRGS

AGRADECIMENTOS

À toda a minha família, pelo apoio e carinho.

Aos meus pais por todo o esforço e sacrifícios para que pudessem me proporcionar as melhores oportunidades possíveis, por sempre acreditarem em mim, e por incentivarem e priorizarem minha educação acima de tudo. Em especial ao meu pai, por ter me apresentado o curso de Estatística.

Aos meus colegas da faculdade, pela amizade e por serem minha principal fonte de suporte emocional durante esses cinco anos em Porto Alegre. Acima de tudo, muito obrigada pelas diversas tardes de estudo, pipoca e café compartilhados.

Aos meus colegas do ELSA-Brasil, por me acolherem tão bem desde o princípio, e por me proporcionarem grande crescimento pessoal e profissional. Muito obrigada por todo o apoio, conselhos e ajuda nos meus estudos para o ingresso no mestrado.

A todos os professores que tive, do colégio a graduação, que contribuíram para minha formação, e se mostraram sempre disponíveis a ajudar no que pudessem, dentro e fora de sala de aula.

Em especial ao prof. Álvaro Vigo, por aceitar me orientar nesse trabalho, por todos os conselhos ao longo da graduação, e por suportar com muita paciência toda a minha ansiedade.

RESUMO

O interesse pelos conceitos de causa e o estudo da causalidade remontam ao século IV AC, por Aristóteles e seus predecessores. Na era moderna foi retomado por diversos filósofos, tais como Locke, Hume, Mill e Suppes, na perspectiva da construção de uma teoria de inferência causal. Recebeu valiosas contribuições de estatísticos como Wright e Neyman a partir da década de 1920 e Hill e Rubin nas décadas de 1960 e 1970. Na Epidemiologia, métodos e aplicações da inferência causal têm sido desenvolvidos principalmente a partir da década de 1980, com crescimento exponencial a partir do início deste século. Recentemente, a análise causal de mediação é, possivelmente, a principal área de estudos teóricos e aplicados em pesquisa clínica e epidemiológica. O objetivo deste trabalho é apresentar uma breve introdução aos conceitos de causalidade, de inferência causal e de análise causal de mediação, com foco na utilização de modelos estruturais marginais (MSMs) e no algoritmo chamado de *G-Computation*. São apresentadas definições dos MSMs e de um algoritmo *G-Computation*, exemplificando com uma aplicação para estimar efeitos causais de mediação por meio da decomposição do efeito total da escolaridade materna na ocorrência de baixo peso ao nascer, mediado pela prematuridade. Os dados foram obtidos no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) do DATASUS. No exemplo, as estimativas do efeito indireto total (EIT) e do efeito indireto puro (EIP) foram, respectivamente, $RC=0,83$ (IC 95%:0,74–0,93) e $RC=0,82$ (IC 95%:0,72–0,93). Como se trata de um exemplo ilustrativo, é importante ressaltar que a plausibilidade biológica destes resultados e respectivas interpretações causais devem ser investigadas e discutidas com profundidade.

Palavras-chave: Inferência causal, efeitos causais, mediação, análise de mediação, modelos estruturais marginais, *G-Computation*

ABSTRACT

The interest about concepts of cause and the study of causality goes back to the fourth century BC, by Aristotle and his predecessors. In the modern era it was taken up by several philosophers, such as Locke, Hume, Mill and Suppes, in the perspective of the construction of a theory of causal inference. The field received valuable contributions from statisticians such as Wright and Neyman around the 1920s and Hill and Rubin in the 1960s and 1970s. In Epidemiology, methods and applications of causal inference have been developed primarily since the 1980s, with exponential growth since the beginning of this century. Recently the causal mediation analysis possibly is the main area of theoretical and applied studies in both clinical and epidemiological research. The aim of this work is to present a brief introduction to the main concepts of causality, causal inference and causal mediation analysis, focusing on marginal structural models (MSMs) and the *G-Computation* algorithm. Definitions of MSMs and a *G-Computation* algorithm are presented, exemplifying with an application to estimate causal mediation effects through the decomposition of the total effect of maternal education level on the occurrence of low birth weight, mediated by prematurity. Data were obtained from the Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) of DATASUS. In this example, estimates of total indirect effect (EIT) and pure indirect effect (EIP) were, respectively, OR=0.83 (95% CI: 0.74-0.93) and OR=0.82 (CI 95%: 0.72-0.93). Since it is an example, it is important to emphasize that the biological plausibility of these results and their causal interpretations should be investigated and discussed in more details.

Keywords: Causal inference, causal effects, mediation, mediation analysis, marginal structural models, *G-Computation*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 Causalidade e inferência causal.....	7
1.2 Objetivo	8
1.3 Estrutura do trabalho	8
2. CAUSALIDADE E INFERÊNCIA CAUSAL.....	10
2.1 Diagramas Causais e Gráficos Acíclicos Direcionados (DAGs)	11
2.2 Modelo de causa suficiente componente	15
2.3 Modelo de respostas potenciais ou modelo contrafactual.....	16
3. ANÁLISE DE MEDIAÇÃO	20
3.1 Abordagem dos métodos da diferença e do produto de coeficientes.....	22
3.2 Abordagem do modelo contrafactual	24
4. MODELOS ESTRUTURAIS MARGINAIS (MSMs) E <i>G-computation</i>	33
4.1 Modelos estruturais marginais.....	33
4.2 Algoritmo <i>G-computation</i>	35
5. APLICAÇÃO DO ALGORITMO <i>G-computation</i> PARA ESTIMAÇÃO DE EFEITOS CAUSAIS DE MEDIAÇÃO.....	39
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

1.1 Causalidade e inferência causal

Relações de causa e efeito têm sido estudadas desde a antiguidade, por exemplo, por Aristóteles no século IV AC, passando por diversos filósofos que contribuíram para a concepção de inferência causal, como Hume, Locke, Mills e Suppes. No século 20, estatísticos como Wright, Neyman e Rubin foram precursores no desenvolvimento de métodos para análise de causalidade, expandindo aplicações para diversas áreas das ciências, principalmente na agronomia, medicina, psicologia, e ciências sociais.

Na pesquisa clínica e epidemiológica o estudo da causalidade recebeu contribuições importantes a partir da década de 1980, consolidando diferentes abordagens filosóficas e métodos de inferência causal em estudos observacionais, com destaque para Rothman, Greenland, Robins e Pearl.

Muitas das questões de pesquisa em epidemiologia envolvem não apenas determinar se uma exposição e um desfecho são associados, mas poder determinar se a relação entre os fatores em estudo é de fato causal. A teoria e métodos para o estudo da causalidade e da inferência causal têm sido amplamente discutidos e desenvolvidos desde a década de 1950. Uma pesquisa realizada no Pubmed¹ em 08/01/18 utilizando o termo “*causality*” retornou um número de publicações de mais de 300 mil por ano desde 2010, acumulando cerca de 2.465.772 no período.

Neste contexto, um assunto que vem ganhando atenção nos últimos anos é a análise de mediação. O mediador, por ser uma variável intermediária na via causal, reforça a hipótese de causalidade, além de poder fornecer explicações sobre como ou porque de uma relação causal entre duas variáveis, ou seja, possibilita identificar os mecanismos causais.

Pesquisa no PubMed com o termo “*mediation analysis*” mostrou 316 trabalhos publicados em 2010, aumentando para mais de mil publicações em 2017.

¹ Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>

Com o crescente interesse na utilização da análise de mediação, diferentes métodos foram desenvolvidos para a identificação dos efeitos causais em cenários que envolvem variáveis mediadoras, abordando a estimação de efeito total, efeitos diretos e indiretos, ou a decomposição do efeito total em componentes diretos e indiretos, por meio de modelos estruturais marginais e *G-Computation*, entre as principais abordagens.

1.2 Objetivo

O objetivo desse trabalho é apresentar uma introdução à análise de mediação para a estimação de efeitos causais, abordando conceitos básicos de inferência causal e da teoria contrafactual, modelos estruturais marginais, focando em aspectos computacionais do algoritmo *G-computation*.

1.3 Estrutura do trabalho

O capítulo 2 apresenta de forma sucinta uma introdução aos conceitos de causalidade e inferência causal, como os diagramas causais e os Gráficos Acíclicos Direcionados (DAGs), o possível papel das variáveis dentro do modelo teórico conceitual da questão de pesquisa, o modelo de causa suficiente e componente e o modelo contrafactual.

O capítulo 3 introduz aspectos da análise de mediação e suas motivações. São apresentadas as abordagens da área das ciências sociais, como o método da diferença e do produto, e a abordagem do modelo contrafactual, foco deste trabalho. Para esta abordagem, são apresentadas as definições dos efeitos diretos e indiretos, assim como a decomposição do efeito total em diferentes componentes definidos por efeitos diretos e indiretos, que podem ser usados para investigar questões de pesquisa específicas ligadas aos mecanismos causais.

O capítulo 4 apresenta método chamado de *G-computation*, um algoritmo que estima os efeitos diretos e indiretos descritos no capítulo anterior, por meio de modelos estruturais marginais. Esta seção inicia com uma descrição de modelos estruturais

marginais, e segue com uma descrição do algoritmo e os passos a serem seguidos para sua implementação.

Por último, no capítulo 5 é apresentado um exemplo aplicado utilizando o algoritmo *G-computation* para a estimação de efeitos causais de mediação.

2. CAUSALIDADE E INFERÊNCIA CAUSAL

A identificação de relações causais está no centro da pesquisa clínica ou epidemiológica acerca de eventos relacionados à saúde, porém ainda hoje (e talvez sempre) é um tema desafiador. Uma causa de um desfecho ou doença é melhor definida como:

[...] um evento, uma condição ou uma característica que precedeu o início da doença, e que, se tal evento condição ou característica tivesse sido diferente de modo específico, tal doença não teria ocorrido de modo algum, ou não teria ocorrido até algum tempo mais tarde. (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011, p. 16)

O início do estudo da causalidade retrocede ao século IV AC, por Aristóteles e seus predecessores. Nos livros *Physics II* 3² e *Metaphysics V* 5³, Aristóteles apresenta a teoria das quatro causas (*material, eficiente, formal e final*) para responder a pergunta do “Porque?” das coisas.

Holland (1986) apresentou e discutiu o modelo de inferência causal proposto por D.B. Rubin - veja, por exemplo, Rubin (1974). Na sequência, apresentou resumidamente o pensamento de diferentes filósofos acerca do conceito de causa e efeito, na perspectiva da construção de uma teoria de inferência causal, passando por Aristóteles, Locke, Hume, Mill e Suppes.

Na Estatística, algumas das contribuições iniciais mais importantes foram feitas por Wright (1921, 1934) e Neyman (1923, 1935), porém a inferência causal só passou a ser de fato uma área formal de estatística a partir da década 70, com o modelo proposto por D.B. Rubin. Rubin (1974) reintroduziu o conceito de causas potenciais abordado por S. Wright e J.S. Neyman na década de 20, criando o que é conhecido hoje como o modelo de causalidade de Rubin. A partir deste trabalho houve um significativo crescimento dos estudos na área.

Além das contribuições de D.B. Rubin, mencionadas acima, é importante destacar os critérios de causalidade propostos por Hill (1965), o modelo de causa

² The Internet Classics Archive by Daniel C. Stevenson, Web Atomics.
(<http://classics.mit.edu/Aristotle/physics.mb.txt>). Acessado em 04/01/2018

³ The Internet Classics Archive by Daniel C. Stevenson, Web Atomics.
(<http://classics.mit.edu/Aristotle/metaphysics.mb.txt>). Acessado em 04/01/2018

suficiente-componente proposto originalmente por K.J. Rothman (1976) e o início do desenvolvimento do método *G-computation* proposto por Robins (1986, 1987). Os Gráficos Acíclicos Direcionados (*Directed Acyclic Graphs – DAGs*) e os diagramas causais são ferramentas importantes para explicitar o papel das variáveis no quadro conceitual (confusão, mediação ou colisão, por exemplo), bem como identificar o conjunto mínimo de variáveis que precisam ser controladas para obter estimativas não viesadas de efeitos. (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999; CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016)

Os temas causalidade e inferência causal são extensos e complexos, não sendo factível abordá-los em detalhes neste trabalho. No entanto, como orientação geral para um leitor interessado, as principais abordagens e contribuições serão mencionadas de forma sucinta nas próximas seções.

2.1 Diagramas Causais e Gráficos Acíclicos Direcionados (DAGs)

O texto desta seção é baseado no Capítulo 12 do livro *Epidemiologia Moderna* (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011) e na ausência de outras referências mencionadas no texto sugere-se consultá-lo. Diagramas causais são componentes importantes do modelo de equações estruturais e do modelo de análise de caminhos (*path analysis*), como forma de representar as relações entre as variáveis. (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999)

Os diagramas causais são ferramentas muito úteis para organizar visualmente as variáveis do quadro conceitual da questão de pesquisa, especificando o papel que o pesquisador pressupõe para cada variável, tais como confusão, mediação ou colisão. Também permite identificar o conjunto mínimo de variáveis para ajuste multivariável visando à estimação não viesada de efeitos causais e análise de mediação. Neste sentido são apresentados os principais conceitos dos diagramas causais e DAGs. (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999; PETERSEN et al., 2006; CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016)

Diagramas causais e DAGs são compostos por vértices ou nós (*nodes*), que representam as variáveis do modelo, e arestas ou ligações (*links*), representadas por flechas que ligam essas variáveis e explicam de que forma elas se relacionam.

(GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999, IACOBUCCI, 2008; CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016)

Define-se que uma variável X afeta Y diretamente (caminho direto) se existe uma flecha de X para Y , e que afeta indiretamente se existe algum caminho de X para Y passando por outras variáveis, sendo que esse caminho é todo formado por flechas na mesma direção, o qual é chamado de “caminho direcionado”. O termo “acíclico” significa que não existe nenhum caminho de setas que retorna para a mesma variável do qual saiu, ou seja, não existem ciclos nos caminhos.

A Figura 2.1 mostra um diagrama causal representando caminho causal entre X e Y passando pela variável intermediária M , e os efeitos da confundidora Z em X e Y .

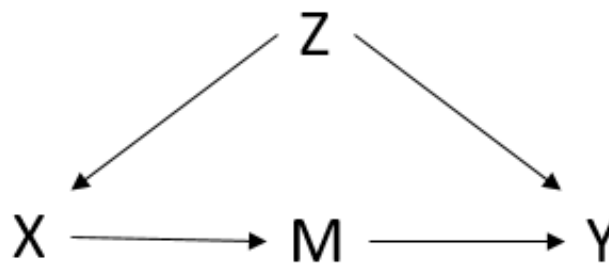


Figura 2.1 – Diagrama causal representando caminho causal entre X e Y passando pela variável intermediária M , e os efeitos da confundidora Z em X e Y .

No diagrama causal da Figura 2.1, a variável X representa a variável para qual se deseja estimar o efeito causal, e em estudos observacionais frequentemente é chamada de exposição. Em estudos experimentais geralmente é chamada de fator experimental ou de intervenção, cujos valores ou níveis são controlados pelo pesquisador.

A variável Y é chamada de variável resposta ou desfecho, sobre o qual se deseja avaliar o impacto ou efeito da exposição ou intervenção. No entanto, a relação entre X e Y pode sofrer influência de outras variáveis, como as variáveis confundidoras, variáveis de colisão ou variáveis intermediárias ou de mediação.

Quando uma variável está associada simultaneamente com a exposição e o desfecho, ela é chamada de confundidora, podendo alterar a magnitude da associação entre a exposição e o desfecho e, eventualmente, ser equivocadamente interpretada como causa.

Uma variável intermediária é a que intercepta o caminho direto entre dois nós, sendo chamada também de variável mediadora, de forma que media a relação causal entre suas vizinhas, transmitindo o efeito de uma para a outra.

Se em um mesmo caminho duas setas apontam para uma mesma variável, ela é chamada de colisor (*collider*).

Caminhos envolvendo uma variável colisor C do tipo $(X \rightarrow C \leftarrow Y)$ são chamados de caminhos fechados ou bloqueados, enquanto a ausência de variável colisor indica um caminho aberto ou desbloqueado. Porém, é possível bloquear os desbloquear caminhos pelo condicionamento com covariáveis, de forma que o condicionamento a uma não colisor Z bloqueia um caminho inicialmente aberto; enquanto o condicionamento a uma colisor C , ou a qualquer descendente da colisor C desbloqueia o caminho inicialmente fechado.

Outra definição que merece atenção em DAGs, são os caminhos pela porta dos fundos ("*backdoor path*"), que são caminhos não causais entre a exposição e o desfecho, começando com uma seta apontada para X . Por exemplo, no diagrama causal da Figura 2.1 tem-se dois possíveis caminhos entre X e Y , um caminho causal indireto $(X \rightarrow M \rightarrow Y)$ e um caminho pela porta dos fundos através da confundidora Z $(X \leftarrow Z \rightarrow Y)$.

Tais caminhos geram uma fonte de associação entre X e Y , que não faz parte da cadeia causal, de forma que, quando o objetivo é estimar o efeito causal entre X e Y , todos os caminhos abertos pela porta dos fundos são uma fonte de viés.

Como já comentado, é possível bloquear um caminho inicialmente aberto entre X e Y através do condicionamento a algum conjunto de variáveis Z , retirando Z como fonte de associação.

Para facilitar a escolha do conjunto de condicionamento para a identificação de efeitos causais sem viés, Pearl (2009) criou o critério da porta dos fundos ("*backdoor*

criterion”), que especifica que um conjunto de variáveis Z satisfaz o critério para estimar o efeito de X sobre Y em um DAG se:

- (i) nenhum nó em Z é um descendente de X , e
- (ii) Z bloqueia todos os caminhos entre X e Y que contém uma flecha entrando em X .

Se o conjunto de variáveis Z satisfizer o critério da porta dos fundos, o condicionamento em Z é suficiente para estimar a relação causal entre X e Y controlando para esse tipo de viés.

Também é importante ressaltar que o condicionamento com variáveis inadequadas pode introduzir novas fontes de viés. Por exemplo, o condicionamento com uma variável colisora pode desbloquear novos caminhos de viés, ao passo que o condicionamento com uma variável intermediária bloqueia caminhos que fazem parte do efeito em estudo.

Uma ferramenta útil para construir e analisar um DAG é o programa DAGitty, disponível em <<http://www.dagitty.net/>>. Pode-se montar um DAG indicando a função de cada variável do modelo e suas relações, e a ferramenta indica as independências condicionais deduzidas pelo modelo, assim como possíveis caminhos de viés.

Os caminhos dos gráficos apenas indicam uma possível ligação causal, que ainda deverá ser testada e estimada por meio dos dados; os pressupostos mais fortes são feitos não na presença do caminho dirigido entre duas variáveis, mas na sua ausência, pois esta representa o pressuposto de que nenhuma das duas tem efeito sobre a outra. (PEARL, 2010)

Em um estudo epidemiológico a conexão entre a estrutura causal representada pelo DAG e os dados observados pode ser realizada por meio da condição causal de Markov. Esta condição impõe restrições sobre a distribuição de probabilidades compatível com a estrutura do DAG, por meio de relações de independência condicional (CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016). Os aspectos necessários para o atendimento da condição causal de Markov foram descritos por Cortes, Faerstein e Struchiner (2016). Outras abordagens para análise de inferência causal

são os modelos de causa suficiente componente e o modelo de resposta potencial ou contrafactual, descritos nas próximas seções.

2.2 Modelo de causa suficiente componente

O modelo de causa suficiente componente foi originalmente introduzido em Rothman (1976), e tem como sua principal utilidade fornecer uma estrutura conceitual geral das possíveis causas de um desfecho. O autor reconheceu que algumas doenças podem ter múltiplos fatores determinantes para a sua ocorrência, e nem sempre as causas de uma mesma doença entre dois indivíduos diferentes são as mesmas.

Em geral, denomina-se de causa “suficiente” um mecanismo causal completo; ou seja, causa suficiente não necessariamente é apenas uma causa isolada, mas sim um conjunto mínimo de eventos para que se tenha a ocorrência da doença. Denomina-se de causa “componente” cada um dos eventos desse conjunto. Esse mecanismo causal suficiente pode ser representado em um gráfico de pizza conhecido como “*causal pie model*”.

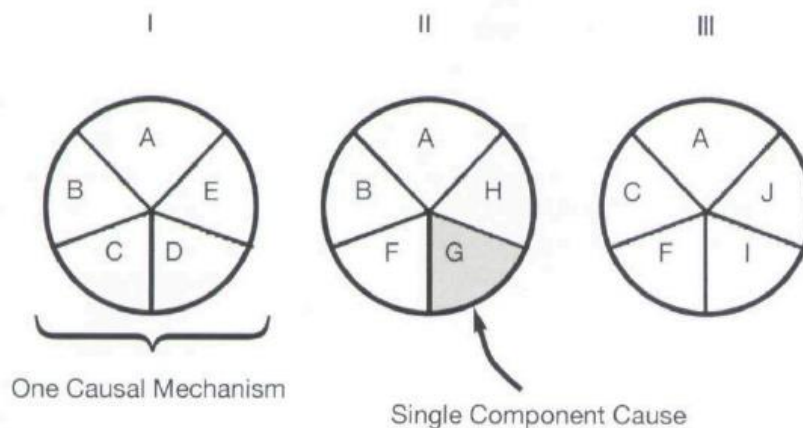


Figura 2.2 – Representação do modelo de causa componente suficiente com três mecanismos causais completos.

Fonte: Adaptado de Rothman & Greenland (2005)

No exemplo da Figura 2.2, têm-se três mecanismos causais suficientes. Cada um dos mecanismos é representado por um dos gráficos de pizza, e cada causa

representada no gráfico pelas letras maiúsculas é uma causa componente. Então, nesse exemplo, tem-se que três mecanismos diferentes, com componentes causais diferentes, podem causar a mesma doença.

Também se observa na Figura 2.2 o conceito de causa necessária, aquela que sempre precede a doença, porém pode não ser suficiente, isoladamente, para o surgimento da doença. A causa componente representada por A é uma causa necessária, mas não suficiente, pois aparece em todos os mecanismos possíveis que levam ao desenvolvimento da doença, porém precisa estar aliada a todos os outros componentes de pelo menos um dos mecanismos para tal fim. Dessa forma, as definições de causa necessária e suficiente são independentes.

2.3 Modelo de respostas potenciais ou modelo contrafactual

A abordagem de respostas potenciais foi originalmente proposta Hume, mas a primeira aplicação para a estimação de efeitos causais foi realizada em 1923 por Jerzy-Neyman, na sua dissertação de mestrado no contexto de delineamentos de experimentos completamente causalizados. Rubin (1974) estendeu esta abordagem para a estimação de efeitos de tratamentos em experimentos randomizados e para estudos observacionais, razão pela qual o modelo de resposta potencial também é conhecido como modelo causal de Rubin (*Rubin causal model*) ou modelo causal de Neyman-Rubin (*Neyman-Rubin causal model*). (RUBIN, 1974; HOLLAND, 1986)

Posteriormente foi contextualizado para a análise de inferência causal na Epidemiologia, entre outros por Holland (1986), Robins (1986), Hernán (2004), Greenland e Brumback (2002), entre outros.

Na abordagem contrafactual o desfecho observado em condições específicas é contrastado com um desfecho alternativo que ocorreria sob condições alternativas (contra o fato).

Para explicar de uma forma mais clara o modelo contrafactual é conveniente utilizar o seguinte exemplo: seja A um tratamento e Y o desfecho, ambos com dois níveis, em que a ausência é representada por ($A = 0$ e $Y = 0$) e a presença por ($A = 1$ e $Y = 0$). Por definição, Y_a representa o desfecho observado caso o tratamento fosse " a ".

Então, existem dois tipos de desfechos, Y_0 e Y_1 , tais que:

- Y_0 será 1, se o desfecho for observado em uma pessoa com ausência do tratamento, e será 0 se o desfecho não for observado em uma pessoa com ausência do tratamento ($a = 0$).
- Analogamente, Y_1 pode assumir os valores 1 ou 0, porém sendo observado em uma pessoa com a presença do tratamento ($a = 1$).

O modelo contrafactual utiliza os dados já coletados e observados, mas considera o que aconteceria em um cenário hipotético alternativo. Então, em um cenário que se tem presença de tratamento ($a = 1$), ou seja, em que se observa o Y_1 , o desfecho contrafactual será Y_0 . Alternativamente, no cenário em que se tem a ausência do tratamento (observa-se Y_0), o desfecho contrafactual será Y_1 .

Resumindo e diferenciando desfechos (respostas) potenciais e respostas contrafactuais, tem-se que antes da escolha do tratamento, qualquer desfecho (ou resposta) é uma resposta em potencial, e após a escolha do tratamento, tem-se um desfecho observado, e um desfecho contrafactual, que seria observado caso o nível do tratamento fosse diferente.

O efeito causal individual é definido como o contraste entre a resposta observada e a resposta contrafactual, porém somente uma das respostas é observada de fato, aquela que corresponde tratamento efetivamente recebido pelo sujeito. Assim, em geral efeitos causais individuais não podem ser identificados devido aos dados faltantes. Este fato é conhecido como o problema fundamental da inferência causal. (HERNÁN, 2004)

O efeito causal populacional, $P(Y_{a=1} = 1)$, é definido como a proporção de sujeitos que teriam a resposta $Y = 1$ se todos os indivíduos da população em estudo recebessem o tratamento " $a = 1$ ". A probabilidade $P(Y_{a=1} = 1)$ também é chamada de risco do evento entre os indivíduos que recebem o tratamento ($a = 1$). Analogamente, a probabilidade $P(Y_{a=0} = 1)$ representa o risco do evento $Y = 1$ se todos os indivíduos da população não fossem tratados. Assim, o tratamento tem um efeito causal se $P[Y_{a=1} = 1] \neq P[Y_{a=0} = 1]$. Definições equivalentes de efeitos causais podem ser especificadas por meio da diferença de riscos, razão de riscos ou razão de chances, definidas respectivamente nos itens (a), (b) e (c):

$$a) P(Y_{a=1} = 1) - P(Y_{a=0} = 1) \neq 0$$

$$b) \frac{P(Y_{a=1}=1)}{P(Y_{a=0}=1)} \neq 1$$

$$c) \frac{\frac{P(Y_{a=1}=1)}{P(Y_{a=1}=0)}}{\frac{P(Y_{a=0}=1)}{P(Y_{a=0}=0)}} \neq 1.$$

É importante diferenciar associação e causalidade. Para definir associação, considere a probabilidade condicional $P(Y = 1|A = a)$ representa a proporção dos sujeitos com o evento $Y = 1$ no grupo com exposição $A = a$. Existe associação entre a exposição e o desfecho se $P(Y = 1|A = 1) \neq P(Y = 1|A = 0)$ e definições equivalentes em termos de diferença no risco, razão de riscos e razão de chances são, respectivamente:

$$a) P(Y = 1|A = 1) - P(Y = 1|A = 0) \neq 0$$

$$b) \frac{P(Y=1|A=1)}{P(Y=1|A=0)} \neq 1$$

$$c) \frac{\frac{P(Y=1|A=1)}{P(Y=0|A=1)}}{\frac{P(Y=1|A=0)}{P(Y=0|A=0)}}.$$

Para compreender as diferenças conceituais entre as definições de causalidade e associação é conveniente observar que o risco $P(Y = 1|A = a)$ é calculado usando os sujeitos da população “do grupo de exposição a ”, ou seja, é uma probabilidade condicional. Por outro lado, o risco $P(Y_{a=1})$ é calculado usando todos os indivíduos da população que “teriam recebido a exposição a ”, ou seja, é uma probabilidade não condicional ou marginal.

Portanto, a medida de associação é definida pela diferença de riscos de dois subconjuntos disjuntos da população, ao passo que o efeito causal é definido pela diferença de riscos no mesmo conjunto de indivíduos sob dois valores potenciais da exposição. A Figura 2.3 exemplifica a diferença entre o cálculo de associação e de causalidade. Ainda seguindo o exemplo de ausência ou presença da exposição, tem-se a população dividida entre dois subgrupos: expostos e não expostos. Esses subgrupos vêm de uma mesma população, que deve ter características semelhantes, diferenciando-se apenas pela exposição.

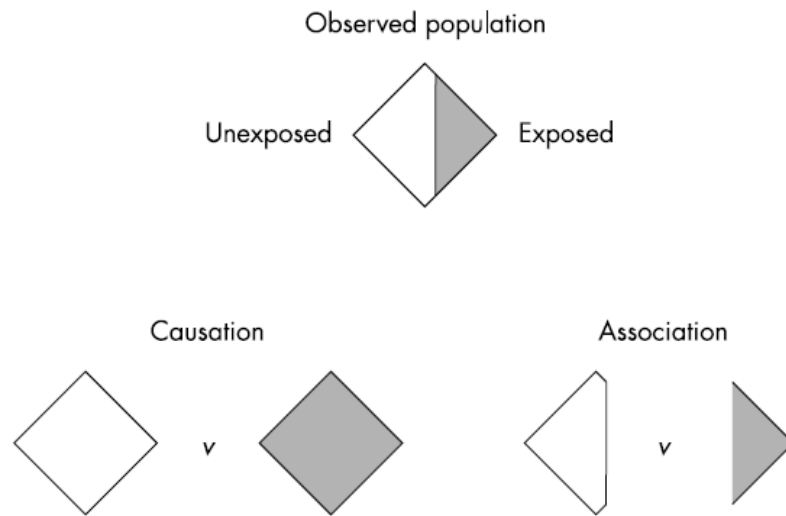


Figura 2.3 – Diferença entre causalidade e associação.

Fonte: Hernán. (2004)

Porém, existem pressupostos para que, através de dados observacionais, a probabilidade condicional possa ser utilizada na estimação de efeitos causais. Esses pressupostos serão apresentados e discutidos na seção 3.2.

3. ANÁLISE DE MEDIAÇÃO

Uma variável mediadora é qualquer fator intermediário no caminho entre a exposição e o desfecho (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011). Assim, o conceito de mediação diz respeito à extensão em que o efeito de uma exposição sobre o desfecho é mediado por outras variáveis intermediárias, sendo assim de vital importância para estudos de inferência causal.

Diferentes abordagens de análise de mediação têm sido usadas. Aplicações nas áreas de ciências sociais e psicologia frequentemente utilizam modelos lineares de equações estruturais abordados por Baron e Kenny (1986) e MacKinnon (2008), enquanto que na área epidemiológica predominam as abordagens do modelo contrafactual ou de respostas potenciais (HOLLAND, 1986; GREENLAND; BRUMBACK, 2002; ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011). Estas abordagens serão brevemente descritas nas seções 3.1 e 3.2, respectivamente.

O desenvolvimento da análise de mediação iniciou nas áreas como psicologia, agricultura e ciências sociais. Um dos primeiros exemplos de mediação é conhecido como modelo de Estímulo-Organismo-Resposta (S-O-R, acrônimo de *Stimulus-Organism-Response*), cujo objetivo foi explicar como um organismo pode mediar a relação entre um estímulo e a resposta.

A Figura 3.1 mostra um diagrama causal de um modelo simples com mediação, em que existem dois caminhos possíveis entre exposição e desfecho: o caminho direto, ou seja, a flecha que vai da exposição ao desfecho sem passar por nenhuma outra variável, e o caminho indireto, que passa pela variável mediadora.

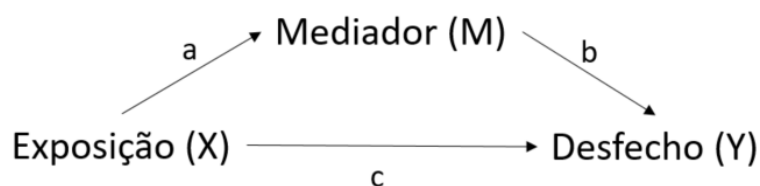


Figura 3.1 – Diagrama causal de um modelo com mediação

Fonte: Baron & Kenny (1986)

Alguns testes de mediação postulam que deve existir associação estatisticamente significativa entre a exposição e o desfecho para que exista mediação (caminho c). Se a relação entre as variáveis ocorre apenas de forma indireta, pode-se apenas afirmar que existe um efeito indireto, mas não um efeito de mediação, pois uma variável mediadora não tem como transmitir o efeito entre duas variáveis se a relação entre elas não era significativa de início. No entanto, MacKinnon (2008) afirma que mesmo não havendo relação significativa entre a exposição (X) e o desfecho (Y) ainda por existir efeito de mediação, pois o teste de efeito de mediação tem mais poder estatístico do que o teste de relação geral entre X e Y . (MACKINNON, 2008)

Baron e Kenny (1986) listam três condições para uma variável ser considerada mediadora: a) as variações nos níveis da variável independente explicam (de forma estatisticamente significativa) as variações do mediador (caminho a); b) as variações no mediador explicam (de forma estatisticamente significativa) as variações na variável dependente (caminho b); e, c) quando os caminhos indiretos a e b são controlados, a relação estatisticamente significativa entre a exposição e o desfecho não é mais significativa. A demonstração mais forte de mediação ocorre quando esta relação (caminho c) se torna nula e, caso não seja nula, podem existir efeitos de múltiplos mediadores.

Justamente por ser uma variável intermediária em uma cadeia causal, a principal motivação para utilizar a análise de mediação é que ela serve para reforçar a hipótese de que o efeito principal é causal. De acordo com MacKinnon (2008), existem dois usos principais para análise de mediação. O primeiro, chamado de “mediação para explicação”, quando já se tem uma relação estabelecida entre exposição e desfecho, é utilizar a análise para tentar explicar como ou porque essas duas variáveis são relacionadas. O segundo, chamado de “mediação para design”, já seleciona variáveis mediadoras conhecidas por serem relacionadas de forma causal com a variável dependente. Como os mecanismos de mediação são conhecidos, modificações pré-especificadas nas variáveis mediadoras permitem estimar alterações no desfecho.

Existe um número grande de trabalhos recentes sobre definição, identificação e estimação dos tipos de efeito em uma análise de mediação causal. Entre os

principais métodos de estimação destacam-se os métodos de regressão, modelos de equações estruturais, ponderação do inverso da probabilidade (*Inverse Probability Weighting-IPW*), modelos estruturais marginais (*Marginal Structural Models-MSMs*) e *G-computation*.

A estimação dos efeitos fica mais complexa a medida que aumenta o número de variáveis mediadoras no modelo. Dessa forma, por ser um trabalho introdutório, os métodos apresentados nas próximas seções serão discutidos de forma que o modelo estudado apresenta apenas uma variável mediadora.

3.1 Abordagem dos métodos da diferença e do produto de coeficientes

A análise de mediação teve seu desenvolvimento inicial principalmente entre psicólogos e cientistas sociais. Existem dois métodos tradicionais muito utilizados, conhecidos como método da diferença e método do produto de coeficientes, que consistem basicamente em dois modelos de regressão linear, como descrito por VanderWeele (2016) e reproduzido a seguir.

No método da diferença, a primeira regressão linear modela o desfecho (Y), a exposição (x) e um conjunto de covariáveis (denotadas por c). O modelo é escrito como

$$E[Y|x, c] = \phi_0 + \phi_1 x + \phi'_2 c + \varepsilon \quad (1)$$

em que ϕ_1 representa o efeito total da exposição sobre o desfecho e $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ é o erro aleatório. A segunda equação é similar à equação (1), porém com o acréscimo do mediador m , tal que

$$E[Y|x, m, c] = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta'_3 c + \varepsilon \quad (2)$$

No segundo modelo de regressão, com o acréscimo do mediador, considera-se um índice de mediação quando o efeito da exposição no desfecho (agora denotado por θ_1) diminui substancialmente, pois o mediador explica parte do efeito total. Então, a diferença entre os coeficientes

$$EI = \phi_1 - \theta_1$$

é chamada de efeito indireto (EI) ou mediado. O efeito direto (ED) é o próprio θ_1 , isto é,

$$ED = \theta_1$$

e representa quanto a exposição influencia o desfecho em um modelo que considera também o mediador.

O método do produto dos coeficientes, popularizado pelo trabalho de Baron e Kenny (1986), também modela o desfecho Y como função linear da exposição, do mediador e das covariáveis, dada pela equação (2), porém o segundo modelo especifica uma relação linear entre o mediador e a exposição e as covariáveis, como escrito na equação (3), abaixo:

$$E[M|x, c] = \beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c + \varepsilon \quad (3)$$

em que θ_1 representa o efeito direto da exposição sobre o desfecho em um modelo que considera também o mediador. O efeito indireto é definido pelo produto dos coeficientes β_1 e θ_2 , obtidos respectivamente das equações (3) e (2). Dessa forma, leva-se em consideração, respectivamente, o efeito da exposição sobre o mediador e o efeito do mediador sobre o desfecho.

É importante ressaltar que a suposição de linearidade, bem como independência, normalidade e homogeneidade de variância dos resíduos devem estar atendidas para os modelos das equações (1), (2) e (3). Em particular, a imposição de relações lineares torna o método muito restritivo, haja vista que muitas vezes não está atendida na prática. Outras potenciais limitações desta abordagem são a impossibilidade de considerar a interação entre a exposição e o mediador na estimação de efeitos de mediação causal e a interpretações dos efeitos causais como medidas de efeito clássicas, como diferença ou razão de riscos.

Os métodos da diferença e do produto dos coeficientes resultam no mesmo efeito indireto quando o desfecho e o mediador são ambos quantitativos e a estimação dos parâmetros é realizada pelo método de mínimos quadrados, ou seja, $\beta_1 \theta_2 = \phi_1 - \theta_1$. No entanto, para desfecho ou mediador dicotômico, e o consequente uso de regressão logística, os resultados não são equivalentes. Para desfecho Y e exposição X ambos quantitativos, o produto dos coeficientes β_1 e θ_2 representa o efeito causal

de mediação e tem sido utilizado nas áreas epidemiológicas e, principalmente, nas ciências sociais e psicologia. Entretanto, quando o desfecho ou a exposição - ou ambos - são categóricos ou dicotômicos, a interpretação do produto como efeito causal de mediação não é válida. Mais detalhes de como proceder em caso de desfechos binários são encontrados em VanderWeele (2016).

A abordagem do modelo de respostas potenciais, apesar de ser mais complexa, tanto em teoria quanto na utilização na prática, é um modelo mais robusto e menos restritivo para a estimação dos efeitos causais, recebendo maior foco no trabalho.

3.2 Abordagem do modelo contrafactual

Na pesquisa clínica e epidemiológica um dos principais objetivos é a estimação do efeito de uma exposição (ou intervenção) no desfecho, bloqueando o efeito da exposição em uma variável intermediária. Este tipo de efeito é chamado de efeito direto, e a principal motivação para a sua estimação é entender o mecanismo pelo qual a exposição atua para causar ou prevenir um evento (uma doença, por exemplo). (PETERSEN et al., 2006)

A estimação de efeitos diretos por meio de modelos de regressão multivariáveis tem suposições mais exigentes do que aquelas necessárias para a estimação de efeito total. Ainda, se existe interação entre a exposição e o mediador, a abordagem com modelos de regressão permite estimar o efeito direto da exposição para determinados valores fixados do mediador, denominado efeito direto controlado. A abordagem do modelo de respostas potenciais possibilita definir e estimar o efeito direto da exposição bloqueando o efeito do mediador, bem como outros tipos efeitos causais definidos por meio da decomposição do efeito total. Esta seção apresenta um resumo dos diferentes efeitos causais sob o enfoque da teoria contrafactual, baseando-se principalmente nos trabalhos de Petersen et al. (2006) e Wang e Arah (2015).

Considere o caso mais simples em que Y , X e M representam o desfecho, a exposição e o mediador, respectivamente, e que X precede M , que por sua vez precede Y . A Figura 3.1 mostra o diagrama causal que representa a relação conceitual

entre estas variáveis, em que o efeito direto da exposição (isto é, não passa pela variável intermediária M) é representado pelo caminho ($X \rightarrow Y$), enquanto o caminho ($X \rightarrow M \rightarrow Y$) representa o efeito indireto que passa pelo mediador. O efeito direto ($X \rightarrow Y$) é relativo às variáveis observadas, eventualmente poderiam existir variáveis intermediárias não observáveis. (HAFEMAN; SHWARTZ, 2009)

Considere que o desfecho (Y), a exposição (X) e a variável mediadora (M) são dicotômicos, e que o status de ausência ou presença são representados pelos valores 0 e 1, respectivamente. Represente por Y_x e M_x , respectivamente, os potenciais valores que teriam ocorrido para o desfecho e para o mediador se, possivelmente contra o fato, o valor da exposição fosse fixado no valor x . Assim, para cada indivíduo existem duas respostas potenciais para o mediador, indicando o status (ausência ou presença) do mediador na presença ($M_1 = 0$ ou $M_1 = 1$) e na ausência ($M_0 = 0$ ou $M_0 = 1$) da exposição.

Similarmente, Y_{xm} representa o potencial valor que teria sido observado para o desfecho, caso os valores especificados para a exposição e do mediador fossem, possivelmente contra o fato, x e m , respectivamente. Tem-se, então, 4 possíveis respostas potenciais que representam o status do desfecho (presença ou ausência) em indivíduos que não tem a exposição nem o mediador (Y_{00}), para indivíduos não expostos, mas com presença do mediador (Y_{01}), para indivíduos expostos e sem mediador (Y_{10}) e para indivíduos com presença da exposição e do mediador (Y_{11}).

Precisa-se uma notação adicional para a estimação dos efeitos naturais de acordo com o teorema contrafactual, juntando o valor da exposição e do mediador, dado um valor da exposição. Também é conveniente estender a notação para abranger uma situação mais geral em que Y , X e M não são necessariamente todos dicotômicos, representando os valores da exposição que se deseja comparar por x e x^* (valor de referência), e os valores do mediador por M_x e M_{x^*} (referência). Assim, Y_{xM_x} representa o valor potencial do desfecho caso os valores da exposição e do mediador fossem respectivamente $X = x$ e $M = M_x$.

O efeito total (ET) compara o nível de exposição x com o valor de referência x^* , permitindo que a variável mediadora assumo seu valor natural em cada nível da exposição. Assumindo consistência generalizada – veja, por exemplo, VanderWeele

e Vansteelandt (2009); VanderWeele (2009); VanderWeele (2013) – o efeito total (ET) pode ser definido como

$$ET = E[Y_{xM_x} - Y_{x^*M_{x^*}}]$$

e pode ser decomposto em diferentes tipos de componentes. VanderWeele (2014) apresentou uma teoria e métodos para a decomposição do efeito total da exposição sobre o desfecho, na presença de interação entre a exposição e o mediador, considerando efeitos devido somente à mediação, somente interação, mediação e interação ou nem interação nem mediação. Trata-se de uma extensão de trabalhos que abordaram outros tipos de decomposição do efeito total em efeitos diretos e indiretos. (ROBINS; GREENLAND, 1992; PEARL, 2001; VANDERWEELE, 2013)

Existem diferentes tipos de efeitos diretos, naturais e controlados. A Tabela 3.1 mostra as definições desses efeitos pela abordagem contrafactual. O efeito direto natural é definido como a diferença entre o desfecho contrafactual caso o indivíduo não fosse exposto e o desfecho contrafactual caso fosse exposto, mas o seu mediador continuasse sendo o mesmo do caso em que não fosse exposto (PETERSEN et al., 2006). O efeito direto natural é subdividido entre efeito direto puro (EDP) e efeito direto total (EDT).

O EDP é o efeito da exposição caso esta não causasse o mediador, e é calculado comparando os dois níveis de exposição enquanto o mediador é fixado no valor que teria caso a exposição assumisse o valor de referência. O EDT é o efeito que a exposição teria caso a falta da exposição não prevenisse o mediador, e diferente do efeito puro, compara os níveis da exposição quando o mediador é fixado em determinado valor de interesse.

Existem também dois efeitos diretos controlados. O efeito direto controlado padrão (EDC) compara os níveis da exposição fixando a mediação em um valor específico. Assim, para cada valor específico m do mediador, o EDC pode assumir um valor diferente. Diferente do EDC padrão, o efeito direto controlado estocástico (EDC_{est}), compara os níveis da exposição enquanto o mediador assume valores gerados ao acaso a partir de uma distribuição de probabilidade M' pré-especificada.

Tabela 3.1 – Definições contrafactuais para os efeitos diretos.

Efeito	Definição Contrafactual
Efeito direto puro (EDP)	$E[Y_{xM_{x^*}} - Y_{x^*M_{x^*}}]$
Efeito direto total (EDT)	$E[Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x}]$
Efeito direto controlado padrão (EDC)	$E[Y_{xm^*} - Y_{x^*m^*}]$
Efeito direto controlado estocástico (EDC _{est})	$E[Y_{xM'} - Y_{x^*M'}]$

Além do efeito direto da exposição no desfecho, existem efeitos que passam pelo mediador, ou seja, pelo caminho ($X \rightarrow M \rightarrow Y$), denominados de efeitos indiretos puro e total. O efeito indireto puro (EIP) é o efeito da exposição caso seu único propósito for causar o mediador, e é estimado comparando o desfecho entre os dois níveis do mediador, enquanto a exposição é fixada no nível de referência x^* . O efeito indireto total (EIT) é o efeito da exposição devido ao fato que ela causa o mediador, e difere do EIP pelo fato da exposição não é fixada no valor de referência x^* , mas em um determinado valor de interesse x .

Também é necessário quantificar os efeitos da interação entre a exposição e o mediador. O efeito de interação de referencia (EIR) representa o efeito da exposição no desfecho devido somente à interação, e o efeito mediado pela interação (EMI) representa o efeito devido tanto a interação quanto a mediação. A combinação desses dois efeitos é chamada de porção atribuível à interação (PAI). As definições contrafactuais para os efeitos indiretos e de interação são mostrados na Tabela 3.2.

Tabela 3.2 – Definições contrafactuais para os efeitos indiretos e de interação.

Efeito	Definição Contrafactual
Efeito indireto puro (EIP)	$E[Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_{x^*}}]$
Efeito indireto total (EIT)	$E[Y_{xM_x} - Y_{xM_{x^*}}]$
Efeito de interação de referência (EIR)	$E[(Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_{x^*})]$
Efeito mediado pela interação (EMI)	$E[(Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x - M_{x^*})]$
Porção atribuível à interação (PAI)	$E[(Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x)]$

Como mencionado, o efeito causal total (ET) compara os desfechos potenciais entre os possíveis valores da exposição x e x^* , considerando que o mediador assume seu valor natural de acordo com o nível da exposição. Assim, o ET é definido como $E[Y_{xM_x} - Y_{x^*M_{x^*}}]$ e pode ser obtido pela soma dos efeitos EDP e EIT.

Wang e Arah (2015) utilizaram um exemplo com dados reais para mostrar a aplicação da decomposição do efeito total para análise causal de mediação a aplicação, por meio do algoritmo *G-Computation*. A Tabela 3.3 mostra as definições, segundo a abordagem contrafactual, para a decomposição do efeito total em dois, três e quatro componentes, apresentadas originalmente por VanderWeele (2014) e adaptadas por Wang e Arah (2015). VanderWeele (2014) discute também as relações desses efeitos com os modelos estatísticos para resposta quantitativa e dicotômica, estendendo as definições dos quatro componentes da escala diferença para as escalas de razão de riscos e excesso de risco.

É importante mencionar que a identificação e estimação desses efeitos exige o atendimento de condições que estão além dos objetivos deste trabalho, pela complexidade e pelo tempo exíguo para a realização deste estudo. Sucintamente, como mencionado por Wang e Arah (2015), assume-se o atendimento da suposição de valor de tratamento unitário estável (*SUTVA-Stable Unit Treatment Value Assumption*), de consistência, ausência de confundimento não controlado (*conditional exchangeability*) e positividade. Para a análise de mediação, a ausência de confundimento não controlado abrange os seguintes aspectos: i) condicional ao conjunto de confundidores mensuráveis Z , o efeito da exposição X no desfecho Y está livre de confundimento; ii) condicional à exposição X e ao conjunto de confundidores mensuráveis Z , o efeito do mediador M no desfecho Y está livre de confundimento; e, iii) o efeito de X sobre o mediador M é livre de confundimento, condicional a Z . As condições (i) e (ii) são suficientes para a identificabilidade do efeito direto controlado padrão (EDC), mas é necessário o atendimento das três condições para a identificação do efeito direto controlável estocástico (EDC_{est}).

Para a identificação dos efeitos naturais é necessário também o atendimento da condição adicional, conhecida como “independência de mundos cruzados” (*cross-world Independence*): (iv) na relação entre o mediador (M) e o desfecho (Y) nenhum dos confundidores é influenciado pela exposição. No entanto, essa suposição não

pode ser avaliada, pois as variáveis M_{x^*} e Y_{xM_x} não podem ser observadas simultaneamente. Como alternativa, foram propostos outros critérios de identificação e decomposição para este tipo de situação – veja VanderWeele, Vanstelandt e Robins (2014) e Tchetgen EJ et al (2014). Adicionalmente, para a estimação destes efeitos assume-se que não existe viés de seleção e erros de mensuração nas variáveis.

O não atendimento dos pressupostos pode implicar em estimativas de efeitos viesadas e, conseqüentemente, as interpretações podem conduzir a inferências incorretas. Apesar da importância, não é possível nestes poucos parágrafos abordar com profundidade minimamente adequada os aspectos teóricos e conceituais atrelados às suposições mencionadas. De fato, é apenas um resumo da discussão apresentada no trabalho de Wang e Arah (2015), que também sugerem consultar Robins (1986), Rubin (1990), Robins et al (2000), Pearl (2001), Harnán e Robins (2006), Imai et al (2011), Imai e Tingley (2010), VanderWeele (2010) e Naimi et al (2014).

Para escolher os tipos de efeito em análises de mediação devem ser considerados os objetivos do estudo. A Tabela 3.4 apresenta potenciais questões de pesquisa que poderiam estar relacionadas aos componentes da decomposição do efeito total, adaptada de Wang e Arah (2015).

Tabela 3.3 – Definições contrafactuais para os componentes da decomposição do efeito total na análise causal de mediação.

Nº de componentes	Decomposição do efeito total (ET)	Definição contrafactual (nível do indivíduo)
2	$= EDP + EIT$ $= EDT + EIP$ $= EDC + PE$	$= (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*}) + (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*}) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + [(Y_x - Y_{x^*}) - (Y_{xm} - Y_{x^*m})]$
3	$= EDP + EMI + EIP$	$= (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*}) + (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*} - Y_{x^*M_x^*}) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xM_x} - Y_{x^*M_x^*}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x - M_x^*) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$
4	$= EDC + PAI + EIP$ $= EDC + ERI + EMI + EIP$	$= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$ $= (Y_{xm} - Y_{x^*m}) + (Y_{xm} - Y_{xm^*} - Y_{x^*m} + Y_{x^*m^*})(M_x) + (Y_{x^*M_x} - Y_{x^*M_x^*})$

Fonte: adaptado de Wang e Arah (2015)

EDP=Efeito direto puro, EIT=Efeito indireto total, EDT=Efeito indireto puro, EDC=Efeito direto controlado (padrão), PE=Porção eliminada, EMI=Efeito mediado pela interação, PAI=Porção atribuível à interação, ERI=Efeito da interação de referência.

Tabela 3.4 - Potenciais questões de pesquisa que poderiam estar relacionadas aos componentes da decomposição do efeito total

Efeito	Questão de pesquisa relacionada
ET	De maneira global, em que medida X causa Y ?
EDP	Em particular, em que medida X causa Y por outros caminhos que não sejam pelo mediador M ?
EIT	Em particular, em que medida X causa Y via M (ou seja, pelo fato de X afetar M e subsequentemente, M afetar Y) e a possível interação entre X e M afetar Y ? Em outras palavras, o efeito da exposição que seria impedido se a exposição não causasse o mediador (ou seja, a parte do efeito para a qual a mediação é “necessária”)
EDT	Em particular, em que medida X causa Y por outros caminhos que não sejam pelo mediador M , permitindo ao mesmo tempo que M aumente ou ajuste esse efeito?
EIP	Em particular, em que medida X causa Y via M apenas (ou seja, pelo fato de X afetar M e subsequentemente, M afetar Y), não quantificando a possível interação entre X e M ? Em outras palavras, o efeito que a exposição teria provocado no desfecho “se sua única ação fosse causar o mediador” (ou seja, a parcela do efeito para a qual a mediação é “suficiente”).
EDC	Qual seria o efeito de X em Y , fixando M em um valor específico para todos na população?
EDC _{est}	Qual seria o efeito de X em Y , ao permitir que M assumira certa distribuição de probabilidade controlada (via intervenção) na população?
EIR	Qual seria o efeito de X em Y que é devido somente à interação entre X e M ?
EMI	Qual seria o efeito de X em Y que é devido a interação entre X e M e ao fato de que X causa M ?
PAI	Qual seria o efeito de X em Y que é devido à interação entre X e M , independentemente de X causar M ?

Fonte: Adaptado de Wang & Arah (2015)

EDP=Efeito direto puro, EIT=Efeito indireto total, EDT=Efeito direto total, EIP=Efeito indireto puro, EDC=Efeito direto controlado (padrão), EDC_{est} = Efeito direto controlado (estocástico), EMI=Efeito mediado pela interação, PAI=Porção atribuível à interação, ERI=Efeito da interação de referência.

Definições empíricas análogas aos efeitos definidos na Tabela 3.2 foram apresentadas por Wang e Arah (2015), adotando uma abordagem de regressão paramétrica via *G-computation*. O próximo capítulo descreve de maneira sucinta esta abordagem, bem como os aspectos computacionais envolvidos.

4. MODELOS ESTRUTURAIS MARGINAIS (MSMs) E *G-computation*

4.1 Modelos estruturais marginais

A classe dos modelos estruturais marginais foi originalmente desenvolvida para estimar o efeito de uma exposição que varia no tempo (um tratamento, por exemplo) sobre o tempo até um evento, na presença de confundidores tempo-dependentes e variáveis intermediárias (HERNÁN, 2000; CROWSON et al., 2013, DE STAVOLA; DANIEL, 2011). Robins, Hernán e Brumback (2000) apresentaram e exemplificaram a utilização de MSMs contextualizada na estimação de efeitos causais em Epidemiologia.

Por simplicidade, a definição dos MSMs na abordagem contrafactual será apresentada fazendo uma adaptação da notação utilizada por Robins, Hernán e Brumback (2000).

Considere o diagrama da Figura 4.1 no contexto de um estudo com tratamento único (*point treatment*), em que L representa um conjunto de fatores de risco para a ocorrência de um evento (por exemplo, óbito ou remissão de uma doença), U representa o conjunto de fatores de risco não mensurados, X é o status do tratamento e Y o status do desfecho.

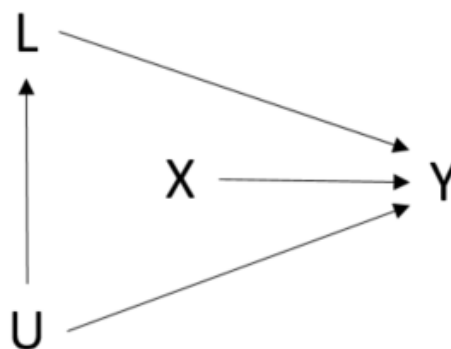


Figura 4.1 – Diagrama causal representando a relação conceitual entre os conjuntos de fatores de risco mensurados (L) e não mensurados (U), o tratamento (X) e o desfecho (Y).

No diagrama causal da Figura 4.1, como não existem setas ligando L e U e o tratamento X , significa que não existe confundimento dos fatores de risco (mensurados ou não) entre o tratamento e o desfecho Y . Na abordagem contrafactual, a variável $Y_{x=1}$ a resposta para um sujeito que recebe o tratamento e $Y_{x=0}$ a resposta para um sujeito que recebe o placebo, tal que a diferença $Y_{x=1} - Y_{x=0}$ representa o efeito causal do tratamento deste indivíduo na escala da diferença de riscos. No entanto, para nenhum indivíduo $Y_{x=1}$ e $Y_{x=0}$ são observadas simultaneamente.

Sejam $P(Y_{x=1} = 1)$ e $P(Y_{x=0} = 1)$ as verdadeiras (ou seja, na população) probabilidades de ocorrer o desfecho para indivíduos tratados e não tratados, respectivamente. Assim, se não existe confundimento entre o tratamento e o desfecho, como postulado no diagrama da Figura 4.1, o efeito causal populacional do tratamento, na escala da diferença de risco (DR), é definido por

$$DR = P(Y_{x=1} = 1) - P(Y_{x=0} = 1).$$

Similarmente, o efeito do tratamento também pode ser definido nas escalas da razão de riscos (RR) ou razão de chances (RC),

$$RR = \frac{P(Y_{x=1} = 1)}{P(Y_{x=0} = 1)}$$

e

$$RC = \frac{\frac{P(Y_{x=1} = 1)}{P(Y_{x=1} = 0)}}{\frac{P(Y_{x=0} = 1)}{P(Y_{x=0} = 0)}}$$

respectivamente.

As medidas de efeito DR, RR e RC também podem ser expressadas por meio dos modelos especificados nas equações (4.1) a (4.3), respectivamente:

$$P(Y_x = 1) = \psi_0 + \psi_1 x \quad (4.1)$$

$$\log P(Y_x = 1) = \theta_0 + \theta_1 x \quad (4.2)$$

$$\text{logit } P(Y_x = 1) = \beta_0 + \beta_1 x \quad (4.3)$$

em que Y_x é $Y_{x=1}$ se $x = 1$ e $Y_{x=0}$ se $x = 0$. Assim, o parâmetro ψ_1 e e^{θ_1} e e^{β_1} representam o efeito causal populacional do tratamento, nas escalas da diferença de riscos, razão de riscos e razão de chances, respectivamente. (ROBINS; HERNÁN; BRUMBACK, 2000)

Os modelos (4.1) a (4.3) são chamados de MSMs saturados. São considerados marginais por que modelam as distribuições marginais das variáveis aleatórias contrafactuais $Y_{x=1}$ e $Y_{x=0}$, em vez da distribuição conjunta. Recebem a denominação “estrutural” porque nas áreas de ciências sociais e econometria modelos para variáveis contrafactuais são chamados de estruturais. Eles são saturados porque possuem dois parâmetros desconhecidos, sem qualquer tipo de restrição sobre os possíveis valores das probabilidades $P(Y_{x=1} = 1)$ e $(Y_{x=0} = 1)$. (ROBINS; HERNÁN; BRUMBACK, 2000)

4.2 Algoritmo *G-computation*

J.M. Robins foi um precursor na utilização da teoria contrafactual de J. Neyman para inferência causal em Epidemiologia e estendeu a estimação de efeitos causais para um cenário com variáveis tempo-dependente, no qual métodos comuns utilizando regressão não eram suficientes. (ROBINS, 1986; ROBINS, 1987; PEARL, 2009). O procedimento descrito para tal estimação é chamado de *g*-fórmula ou *G-computation* e pode ser utilizado para estimar os efeitos controlados, naturais direto e indireto nos casos em que a relação causal entre a exposição e o desfecho é mediado por variáveis intermediárias, e quando os confundidores entre mediador e desfecho são também afetados pela exposição (DANIEL; DESTAVOLA, 2011)

O método *G-computation* utiliza a abordagem contrafactual e a abordagem de modelos estruturais marginais (*Marginal Structural Models – MSM*), que é um método para replicar resultados que seriam obtidos em um ensaio clínico através de dados observacionais. (PETERSEN et al., 2006)

Existem outros métodos de estimação de efeitos causais que utilizam modelos estruturais marginais, sendo o IPW o mais utilizado. De acordo com Young et al. (2011), apesar de ambos os métodos serem adequados para modelos com variáveis tempo-dependentes, o estimador da Fórmula foi mais eficiente, além de que os

estimadores do IPW se tornam instáveis na presença de quase violação do pressuposto de positividade.

Este trabalho explora a utilização de um algoritmo do método *G-computation* descrito por Wang e Arah (2015) para estimar efeitos causais de mediação no contexto do diagrama causal mostrado na Figura 4.2, em que X , M , Z e Y são, respectivamente, a exposição, a variável mediadora, um conjunto de confundidores e o desfecho.

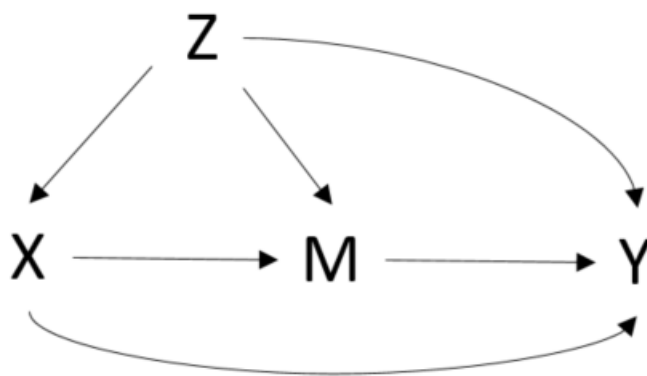


Figura 4.2 – Diagrama causal que representa o processo de geração dos dados do exemplo apresentado por Wang e Arah (2015).

Os efeitos causais de mediação foram estimados utilizando modelos estruturais marginais na abordagem contrafactual, tendo sido disponibilizado algoritmo desenvolvido na linguagem do programa SAS versão 9.4. Naturalmente, pode ser implementado em diferentes programas utilizando procedimentos convencionais de análise estatística. (Wang; Arah, 2015) O referido algoritmo compreende os seguintes passos:

1º. Obter parâmetros empíricos

- 1a) Obter o valor esperado marginal de cada variável – exceto o desfecho. Para variáveis contínuas, obter o desvio padrão, mínimo e máximo
- 1b) Ajustar o “modelo M ”, ou seja, ajustar o modelo assumido para $E[M|x, Z]$

- 1c) Ajustar o “modelo Y ”, ou seja, ajustar o modelo assumido para $E[Y|x, m, Z]$
- 2º. Simular mediadores e desfechos potenciais
- 2a) Criar ‘J’ cópias da amostra original e simular covariáveis que sejam marginalmente independentes entre si. O número ‘J’ de cópias deve ser o maior possível dentro do limite computacional.
- 2b) Simular uma variável de exposição X que seja marginalmente independente das covariáveis simuladas.
- 2c) Simular cada M como uma função das covariáveis e exposições simuladas nos passos 2a e 2b, usando os parâmetros obtidos pelo modelo M no passo 1b.
- 2d) Simular um desfecho potencial Y para cada tipo de efeito como uma função das covariáveis, exposição e mediador simulado nos passos 2a, 2b e 2c, utilizando os parâmetros obtidos do modelo Y no passo 1c.
- 3º. Ajustar modelos estruturais marginais finais

Regredir cada Y pela exposição X , obtendo assim as estimativas de cada efeito marginal utilizando os dados criados com as J cópias da amostra observada. Para obter os erros padrões e intervalos de confiança utiliza-se bootstrap.

Entretanto, como discutido por Wang e Arah (2015) o método também possui suas limitações, sendo a principal a sua dependência de que o modelo para o desfecho no passo (1c) seja especificado corretamente; e dentro do contexto de mediação, também depende da especificação correta do modelo do mediador no passo (1b) para a estimação dos efeitos naturais.

O tempo computacional também pode ser uma grande limitação do método, de forma que as simulações de Monte Carlo feitas no 2º passo do algoritmo podem levar um tempo de processamento grande, que aumenta com aumento do tamanho da amostra e o número de covariáveis do modelo. Daniel et al. (2011) afirmam que para diminuir o tempo computacional, a simulação pode ser feita em um subconjunto aleatório da amostra original, o que não introduz viés, mas aumenta o erro de

simulação de Monte Carlo e diminui a precisão; dessa forma, tal procedimento não é recomendado a não ser que seja estritamente necessário.

O próximo capítulo exemplifica a utilização deste algoritmo utilizando dados reais obtidos do Sistema de Nascimentos (SINASC) do DATASUS.

5. APLICAÇÃO DO ALGORITMO *G-computation* PARA ESTIMAÇÃO DE EFEITOS CAUSAIS DE MEDIAÇÃO

Para exemplificar o processo de *G-computation*, um exemplo foi feito com dados de do SINASC (Sistema de informação de Nascidos Vivos), disponíveis no site do DATASUS.

Os dados do exemplo são referentes às declarações de nascidos vivos ocorridos em 2015, filhos de mães com residência no município de Porto Alegre-RS. O banco completo do RS disponível no DATASUS contém 148.359 registros de nascidos vivos, sendo 19.724 referentes ao município de Porto Alegre.

As variáveis utilizadas no exemplo foram peso ao nascer (PESO, em gramas), escolaridade (anos de estudos concluídos) da mãe (ESCMAE), estado civil da mãe (ESTCIVMAE), raça/cor da mãe (RACACOR) e semanas de gestação (GESTACAO). Foram excluídos os registros de nascimento que continham dados faltantes em alguma dessas variáveis usadas no trabalho, restando um conjunto de $n=19701$ registros com informações completas.

De acordo com Gaiva, Fujimori e Sato. (2016) e Cardoso (2010), a baixa escolaridade da mãe é uma causa para a ocorrência de baixo peso ao nascer, sendo mediado pela prematuridade. O nível de escolaridade, neste contexto, é um substituto da condição socioeconômica da família, e condições desfavoráveis podem desencadear uma série de fatores intermediários para o nascimento prematuro, que por sua vez é causa do baixo peso ao nascer. Assim, a prematuridade é vista como uma variável intermediária ou mediadora.

Existem outros mediadores para essa relação, e o quadro conceitual para o modelo do exemplo poderia ser aprofundado e ampliado, abrangendo mais de uma variável mediadora, como gestação em idade precoce, consumo de álcool e drogas, tabagismo, estresse, multiparidade, deficiência nutricional, cuidado pré-natal, ganho de peso inadequado na gestação, entre outros. (MONTEIRO; BENÍCIO; ORTIZ, 2000; CARDOSO, 2010; GAIVA; FUJIMORI; SATO, 2016)

No entanto, informações sobre a maioria destas variáveis não são disponibilizadas no SINASC, impossibilitando a estimação de efeitos causais de

mediação contemplando um quadro conceitual completo. Assim, para exemplificar a utilização dos MSMs via *G-Computation* será usado um quadro conceitual que contempla uma exposição (X), um mediador (M), o desfecho (Y) e duas variáveis de confundimento (Z), similar ao diagrama causal mostrado na Figura 4.2.

O exemplo desenvolvido nesse trabalho considera cenário em que todas as variáveis são binárias. A variável de exposição (X) é a escolaridade da mãe, dicotomizada nos níveis baixo (11 anos de estudo ou menos) e alto (mais do que 11 anos de estudo); a variável de mediação (M) é a prematuridade (sim ou não), em que gestações prematuras foram definidas como as com menos de 37 semanas e o desfecho (Y) é o baixo peso ao nascer (< 2500g versus \geq 2500g). As variáveis cor da pele da mãe (branca versus não branca) e situação conjugal classificada em com relação estável (casadas ou união consensual) e sem relação estável (solteiras, viúvas ou divorciadas). As categorias cor de pele branca e com relação estável foram consideradas como referência. No diagrama causal da Figura 4.2 a cor de pele e a situação conjugal da mãe são representadas pelo vetor Z . A extensão do quadro conceitual envolvendo mais do que uma variável mediadora é mais complicada e não é escopo deste trabalho.

Os efeitos causais de mediação, considerando a decomposição do efeito total proposta por VanderWeele (2014), foram estimados com a abordagem de MSMs e o algoritmo proposto por Wang e Arah (2015), descrito na seção 4.2. No entanto, devido à impossibilidade de utilizar a amostra completa (insuficiência de espaço em disco e tempo de processamento), foi selecionada, ao acaso, uma subamostra de tamanho 5.000 registros de nascidos vivos para as análises.

A Tabela 5.1 apresenta a uma descrição da amostra de declarações de nascidos vivos ($N=19.701$) do município de Porto Alegre no ano de 2015, com informações completas sobre as variáveis utilizadas no trabalho. Também descreve a subamostra ($n=5.000$) usada para exemplificar a análise de mediação, verificando-se representa adequadamente a amostra total.

Tabela 5.1 – Descrição da amostra total e da subamostra de declarações de nascidos vivos filhos de mães residentes no município de Porto Alegre em 2015 – média (DP) ou n(%).

Variável	Amostra total (N=19.701)	Subamostra (n=5.000)
Idade da mãe (anos) [†]	28,1 (6,95)	28,2 (7,01)
Peso ao nascer (gramas)		
< 2500	1809 (9,2)	435 (8,7)
≥ 2500	17892 (90,8)	4565 (91,3)
Prematuridade		
Prematuro	2162 (11,0)	561 (11,2)
À termo	17539 (89,0)	4439 (88,8)
Anos de estudo concluídos pela mãe		
< 12	13382 (67,9)	3374 (67,5)
≥ 12	6319 (32,1)	1626 (32,5)
Raça/cor de pele da mãe		
Não branca	4998 (25,4)	1255 (25,1)
Branca	10729 (74,6)	3745 (74,9)
Situação conjugal da mãe		
Sem companheiro	10729 (54,5)	2714 (54,3)
Com companheiro	8972 (45,5)	2286 (45,7)

[†] Média (Desvio padrão)

O algoritmo computacional original foi modificado para estimar efeitos causais de mediação na escala da razão de chances, em vez da escala da diferença, haja vista que o modelo MSM linear no risco especificado na equação (4.1) pode estimar valores parâmetros que conduzem a estimação de probabilidade negativa ou maior do que 1. (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2011, p.460)

As estimativas causais podem ser feitas na forma de diferença de riscos, razão de riscos ou razão de chances. Wang e Arah (2015) desenvolveram a rotina para estimar diferença de riscos (utilizando modelos lineares). Porém, com os dados do

exemplo, probabilidades negativas eram geradas, então o código foi adaptado para regressão logística e estimar razões de chance. As estimativas de efeitos causais de mediação são mostradas na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Efeito estimado (IC 95%) para o efeito total e componentes da decomposição proposta por VanderWeele (2014) para o exemplo ilustrativo usando MSMs via *G-Computation*.

Efeito	RC (IC 95%)
Efeito total (ET)	0,8666 (0,6923 – 1,0847)
Efeito direto puro (EDP)	1,0411 (0,8645 – 1,2538)
Efeito indireto total (EIT)	0,8306 (0,7401 – 0,9320)
Efeito direto total (EDT)	1,0660 (0,8804 – 1,2909)
Efeito indireto puro (EIP)	0,8157 (0,7158 – 0,9296)
Efeito direto controlado padrão (EDC)	1,2783 (0,8460 – 1,9313)
Efeito direto controlado estocástico (EDC _{est})	1,0553 (0,8732 – 1,2754)
Efeito de interação de referência (EIR)	0,9723 (0,9183 – 1,0296)
Efeito mediado pela interação (EMI)	0,8854 (0,7340 – 1,0681)
Porção atribuível à interação (PAI)	0,9598 (0,9188 – 1,0026)

A estimativa do efeito total não foi significativa, ou seja, de maneira geral, a baixa escolaridade da mãe não é uma causa do baixo peso do bebê ao nascer. Apesar de não ter sido detectado nenhum tipo de efeito geral, nem algum efeito direto, ambos os efeitos indiretos foram significativos. A baixa escolaridade da mãe, através do parto prematuro, é um fator de proteção para o baixo peso.

O efeito indireto total (EIT) representa a parte do efeito da exposição devido ao fato que ela causa o mediador e difere do EIP pelo fato da exposição é fixada no nível baixo de escolaridade. Assim, se a escolaridade não causa a prematuridade, estima-se uma redução de aproximadamente 17% na chance de baixo peso (RC=0,83; IC 95%:0,74–0,93).

Por outro lado, a estimativa do efeito indireto puro (EIP) sugere que se o único efeito da escolaridade é causar a prematuridade, estima-se uma redução de aproximadamente 18% na chance de baixo peso (RC=0,82; IC 95%:0,72–0,93). Contudo, como o efeito total não foi significativo, essas interpretações são consideradas meramente ilustrativas.

Naturalmente, os resultados do exemplo são apenas ilustrativos e devem ser lidos com cautela, não sendo adequados para inferências causais. A plausibilidade destas interpretações causais devem ser investigadas e discutidas com profundidade. É importante lembrar que o exemplo não incorpora outros confundidores e variáveis intermediárias no caminho causal. É conhecido que esta abordagem de análise via MSMs paramétricos depende criticamente da especificação correta do modelo. (WANG; ARAH, 2015; ROBINS; HERNÁN; BRUMBACK, 2000)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho apresenta uma utilização de modelos estruturais marginais por meio do algoritmo *G-computation* para a estimação de efeitos causais em um contexto que envolve variáveis mediadoras, um tema atual de epidemiologia.

Conceitos dentro das áreas de inferência causal, teoria contrafactual e modelos estruturais marginais foram apresentados. É importante ressaltar que todas essas áreas são muito amplas e demandam muito tempo para serem abordadas de forma profunda. São fundamentais para o melhor entendimento de mecanismos causais, que pode ser facilitado utilizando análise de mediação e o algoritmo *G-computation*. Dessa forma, as discussões feitas e conceitos apresentados no trabalho são ainda introdutórios e as referências citadas podem ser úteis o aprofundamento no tema.

A aplicação apresentada tem fins ilustrativos, e a escolha do quadro conceitual utilizado foi limitada pelo fato de o exemplo contar com a inclusão de apenas um mediador no modelo enquanto, de acordo com a literatura, existem múltiplos fatores que servem de fator de mediação do efeito estudado. Outra limitação foi a indisponibilidade de outras variáveis de interesse para o quadro conceitual na base de dados do SINASC. Portanto, o quadro conceitual deve ser aprimorado para que inferências a partir dos resultados sejam adequadas.

O algoritmo de *G-computation* é uma abordagem para estimação de efeitos causais que abrange um grande número de cenários. Dentre suas utilidades, a aplicação do algoritmo via MSMs ganhou destaque para a estimação de efeitos causais em cenários envolvendo variáveis mediadoras por ser menos restritiva do que outros métodos conhecidos. O método possibilita a decomposição dos efeitos causais em diferentes efeitos diretos e indiretos, permitindo foco maior nos efeitos que respondem à questão de interesse da pesquisa.

Por ainda ser uma abordagem abrangente e relativamente nova, tanto as limitações do método quanto seu aprimoramento são tópicos relevantes de estudo. O desenvolvimento de métodos e suas aplicações para análise de causalidade em Epidemiologia e em outras áreas é um tema desafiador, e o número de publicações tem crescido exponencialmente. Existem outras abordagens para a utilização dos MSMs além do algoritmo *G-Computation*, como por exemplo, estimação de

parâmetros via ponderação inversa pela probabilidade de alocação ao tratamento (*Inverse Probability of Treatment Weighting-IPTW*), e ficam como sugestões para futuros trabalhos.

REFERÊNCIAS

- CARDOSO, Regina. C. A. **Mortalidade em um ano de recém-nascidos de muito baixo peso assistidos por uma Unidade Neonatal no Rio de Janeiro**. UFRJ, 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva), Instituto de Estudos em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010
- CORTES, Taísa R.; FAERSTEIN, Eduardo; STRUCHINER, Claudio J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, 2016.
- CROWSON, C. S. et al. The basics of propensity scoring and marginal structural models. 2013. Disponível em <<http://www.mayo.edu/research/documents/biostat-84-pdf/doc-20024406>> Acesso em 08 jan. 2018.
- DANIEL, Rhian M; DE STAVOLA, Bianca L.; COUSENS, Simon N. gformula: Estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. **Stata Journal**, v. 11, n. 4, p. 479, 2011.
- DE STAVOLA, Bianca L.; DANIEL, Rhian M. Commentary: Marginal Structural Models: The Way Forward for Life-course Epidemiology?. **Epidemiology**, v. 23, n. 2, p. 233-237, 2012.
- GAIVA, Maria A.M.; FUJIMORI, Elizabeth; SATO, Ana Paula S. Fatores de risco maternos e infantis associados à mortalidade neonatal. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 25, n. 4, p. 1-9, 2016.
- GREENLAND, Sander; PEARL, Judea; ROBINS, James M. Causal diagrams for epidemiologic research. **Epidemiology**, p. 37-48, 1999.
- GREENLAND, Sander; BRUMBACK, Babette. An overview of relations among causal modelling methods. **International journal of epidemiology**, v. 31, n. 5, p. 1030-1037, 2002.
- HAFEMAN, Danella M.; SCHWARTZ, Sharon. Opening the Black Box: a motivation for the assessment of mediation. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 3, p. 838-845, 2009.
- HERNÁN, Miguel A; BRUMBACK, Babette; ROBINS, James M. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. **Epidemiology**, v.11, n.5, p. 561-570 ,2000.
- HERNÁN, Miguel Angel. A definition of causal effect for epidemiological research. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 58, n. 4, p. 265-271, 2004.
- HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. Estimating causal effects from epidemiological data. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 60, n. 7, p. 578-586, 2006.
- HILL, Austin B. The environment and disease: association or causation?. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, p. 295-300, 1965

HOLLAND, Paul W. Statistics and Causal Inference. **Journal of the American Statistical Association**, v. 81, n. 396, p. 945-960, 1986

IACOBUCCI, Dawn. **Mediation analysis**. Sage, 2008.

IMAI, Kosuke; KEELE, Luke; TINGLEY, Dustin. A general approach to causal mediation analysis. **Psychological methods**, v. 15, n. 4, p. 309-334, 2010.

IMAI, Kosuke et al. Unpacking the black box of causality: Learning about causal mechanisms from experimental and observational studies. **American Political Science Review**, v. 105, n. 4, p. 765-789, 2011.

MACKINNON, David P. **Introduction to statistical mediation analysis**. Routledge, 2008.

MONTEIRO, Carlos A.; BENÍCIO, Maria H. D.'Aquino; ORTIZ, Luiz P.. Tendência secular do peso ao nascer na cidade de São Paulo (1976-1998). **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 6 supl., p. 26-40, 2000.

NAIMI, Ashley I.; KAUFMAN, Jay S.; MACLEHOSE, Richard F. Mediation misgivings: ambiguous clinical and public health interpretations of natural direct and indirect effects. **International journal of epidemiology**, v. 43, n. 5, p. 1656-1661, 2014.

NEYMAN, Jerzy; IWASZKIEWICZ, Karolina. Statistical problems in agricultural experimentation. **Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society**, v. 2, n. 2, p. 107-180, 1935.

PEARL, Judea. Direct and indirect effects. In: **Proceedings of the seventeenth conference on uncertainty in artificial intelligence**. Morgan Kaufmann Publishers Inc., p. 411-420, 2001.

PEARL, Judea. **Causality**. Cambridge university press, 2009.

PEARL, Judea. An Introduction to Causal Inference. **The International Journal of Biostatistics**. v. 6, n. 2, 2010.

PEARL, Judea. The causal mediation formula—a guide to the assessment of pathways and mechanisms. **Prevention Science**, v. 13, n. 4, p. 426-436, 2012.

PETERSEN, Maya L. et al. Assessing the effectiveness of antiretroviral adherence interventions: using marginal structural models to replicate the findings of randomized controlled trials. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 43, p. S96-S103, 2006.

PETERSEN, Maya L.; SINISI, Sandra E.; VAN DER LAAN, Mark J. Estimation of direct causal effects. **Epidemiology**, v. 17, n. 3, p. 276-284, 2006.

ROBINS, James M. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. **Mathematical Modelling**, v. 7, n. 9-12, p. 1393-1512, 1986.

ROBINS, James M. Addendum to “a new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker

survivor effect". **Computers & Mathematics with Applications**, v. 14, n. 9-12, p. 923-945, 1987.

ROBINS, James M.; GREENLAND, Sander. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. **Epidemiology**, p. 143-155, 1992.

ROBINS, James M.; HERNAN, Miguel A.; BRUMBACK, Babette. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. **Epidemiology**, v. 11, n. 5, p. p. 550-560, 2000.

ROTHMAN, Kenneth J. Causes. **American Journal of Epidemiology**, v. 104, n. 6, p. 587-592, 1976.

ROTHMAN, Kenneth J.; GREENLAND, Sander. Causation and causal inference in epidemiology. **American journal of public health**, v. 95, n. S1, p. S144-S150, 2005.

ROTHMAN, Kenneth J.; GREENLAND, Sander; LASH, Timothy L. **Modern epidemiology**. 3^a ed. Artmed, 2011.

RUBIN, Donald B. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. **Journal of educational Psychology**, v. 66, n. 5, p. 688, 1974.

RUBIN, Donald B. Comment: Neyman (1923) and causal inference in experiments and observational studies. **Statistical Science**, v. 5, n. 4, p. 472-480, 1990.

SPLAWA-NEYMAN, Jerzy. On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. Section 9. Originally published in Annals of Agricultural Sciences, 1923. **Statistical Science**, v. 5, n. 4, p. 465-472, 1990.

TCHETGEN, Eric J. Tchetgen; VANDERWEELE, Tyler J. On identification of natural direct effects when a confounder of the mediator is directly affected by exposure. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 25, n. 2, p. 282, 2014.

VANDERWEELE, Tyler J. Concerning the consistency assumption in causal inference. **Epidemiology**, v. 20, n. 6, p. 880-883, 2009.

VANDERWEELE, Tyler J.; VANSTEELANDT, Stijn. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. **Statistics and its Interface**, v. 2, n. 4, p. 457-468, 2009.

VANDERWEELE, Tyler J. Bias formulas for sensitivity analysis for direct and indirect effects. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 21, n. 4, p. 540, 2010.

VANDERWEELE, Tyler J. A three-way decomposition of a total effect into direct, indirect, and interactive effects. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 24, n. 2, p. 224, 2013.

VANDERWEELE, Tyler J. A unification of mediation and interaction: a four-way decomposition. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 25, n. 5, p. 749, 2014.

VANDERWEELE, Tyler J.; VANSTEELANDT, Stijn; ROBINS, James M. Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 25, n. 2, p. 300, 2014.

VANDERWEELE, Tyler J. Mediation analysis: a practitioner's guide. **Annual review of public health**, v. 37, p. 17-32, 2016.

WANG, Aolin; ARAH, Onyebuchi A. G-computation demonstration in causal mediation analysis. **European journal of epidemiology**, v. 30, n. 10, p. 1119-1127, 2015.

WRIGHT, Sewall. Correlation and causation. **Journal of agricultural research**, v. 20, n. 7, p. 557-585, 1921.

WRIGHT, Sewall. The method of path coefficients. **The annals of mathematical statistics**, v. 5, n. 3, p. 161-215, 1934.

YOUNG, Jessica G. et al. Comparative effectiveness of dynamic treatment regimes: an application of the parametric g-formula. **Statistics in biosciences**, v. 3, n. 1, p. 119, 2011.