



Trabalho de Conclusão de Curso

Análise de Mediação: uma introdução

Luana Natacha Krindges

2 de junho de 2021

Luana Natacha Krindges

Análise de Mediação: uma introdução

Trabalho de Conclusão apresentado à comissão de Graduação do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis

Porto Alegre
Maio de 2021

Luana Natacha Krindges

Análise de Mediação: uma introdução

Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção dos créditos da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso em Estatística e aprovado em sua forma final pela Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: _____
Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis,
UFRGS
Doutor pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Álvaro Vigo, UFRGS
Doutor pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, RS

Porto Alegre
Maio de 2021

“Der Unterscheid zwischen Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft ist nur eine Illusion, wenn auch eine hartnäckige...”
- Albert Einstein

Resumo

O campo da ciência dedicado ao estudo de como a relação entre duas variáveis pode ser explicada através de uma terceira é chamado de análise de mediação. A análise de mediação teve seu início em estudos na área da psicologia, gerando a expressão “Estímulo-Organismo-Resposta” com o propósito de detalhar a relação causal entre estímulo e resposta, considerando o organismo como o mediador desta relação. Assim, com a popularização desse conceito, houve a expansão para diversas áreas, como a epidemiologia, economia e ciências sociais. Uma das grandes contribuições para a área deu-se através do trabalho de Baron e Kenny (1986) com o método da Diferença e o Produto dos Coeficientes, que baseiam-se em estimativas determinadas por de regressão linear. Outro importante estudo é advindo do campo da inferência causal através do trabalho de Rubin (1974), utilizando a modelagem de desfechos potenciais, que possui mais flexibilidade de análise. O objetivo deste trabalho é a introdução dos conceitos de causalidade por meio da análise de mediação e trazer uma comparação de métodos utilizando dados epidemiológicos. São apresentadas as definições para o método da Diferença e Produto dos Coeficientes, além da metodologia contrafactual através de desfechos potenciais – generalizando para cenários não-lineares e com interação. A aplicação e comparação dos métodos é dada através do estudo *Child Health and Development Studies* (CHDS), que investigou gestações de usuárias de um plano de saúde, com o objetivo de determinar se o hábito de fumar durante a gravidez impacta no peso do bebê. Uma das motivações para utilizar esse estudo dentro da análise de mediação é entender se o hábito de fumar impacta no tempo gestacional, e conseqüentemente no baixo peso do recém-nascido. Para ter a possibilidade de ilustrar os métodos com variáveis binárias, recategorizou-se o desfecho considerando se houve um nascimento de baixo peso (< 2500 gramas) e o mediador considerando se houve parto prematuro (< 259 dias), além de modelos com e sem interação exposição-mediador. A estimação dos efeitos causais sem interação dos dois métodos coincide quando os modelos são lineares ou logísticos; quando há interação, o método do Produto dos Coeficientes fornece estimativas viesadas e sem interpretabilidade causal, e para esses casos a abordagem de Desfechos Potenciais é sugerida.

Palavras-Chave: Análise de mediação, Causalidade, Desfechos Potenciais, Efeitos causais, Epidemiologia.

Abstract

The field of science dedicated to the study of how the relationship between two variables can be explained through a third is called mediation analysis. Mediation analysis began in psychology studies, creating the expression “ Stimulus-Organism-Response ” in order to detail the causal relationship between stimulus and response, considering the organism as the mediator of this relationship. Thus, with the popularization of this concept, it expanded to several areas, such as epidemiology, economics and social sciences. One of the greatest contributions to the area was through the work of Baron e Kenny (1986) with the Difference method and the Product of the Coefficients method, which are based on estimates determined by linear regression. Another important study comes from the field of causal inference by the work of Rubin (1974), employing the modeling of potential outcomes, which has more analysis flexibility. The purpose of this work is to introduce the concepts of causality through mediation analysis and to demonstrate a comparison of methods using epidemiological data. The definitions for the Difference and Product of Coefficients methods are presented, in addition to the counterfactual methodology through potential outcomes – generalizing to non-linear and interacting scenarios. The application and comparison of the methods are given using data from the Child Health and Development Studies (CHDS), which investigated pregnancies of users of a health insurance plan, with the goal of determining whether the habit of smoking during pregnancy impacts on the baby’s weight. One of the motivations for using this study in a mediation analysis context is to understand if the habit of smoking impacts on the gestational time, and consequently on the low weight of the newborn baby. In order to be able to illustrate the methods with binary variables, the outcome was recategorized considering whether there was a low birth weight (< 2500 grams) and the mediator considering whether there was a premature birth (< 259 days), in addition to models with and without exposure-mediator interaction. The estimation of causal effects without interaction of the two methods coincides when the models are linear or logistical; when there is interaction, the Product of Coefficients method gives biased estimates and without causal interpretability, and for these cases the Potential Outcomes approach is suggested.

Keywords: Mediation analysis, Causality, Potential Outcomes, Causal effects, Epidemiology.

Sumário

1	Introdução	10
2	Abordagens tradicionais	13
2.1	Diagramas Causais	13
2.2	Efeitos causais diretos e indiretos	14
2.3	Baron e Kenny: uma abordagem para estimação do efeito de mediação	16
3	Análise de mediação causal	18
3.1	Desfechos potenciais e efeitos causais	18
3.2	Identificação e estimação de efeitos causais	20
3.3	Estimação de efeitos diretos e indiretos: abordagem baseada em regressão	22
3.3.1	Desfechos contínuos	22
3.3.2	Desfechos binários e mediadores contínuos	23
3.3.3	Desfechos de contagem e mediadores contínuos	24
3.3.4	Mediadores binários	24
3.3.5	Método Delta	25
4	Exemplo empírico em saúde infantil	27
5	Conclusão	34
	Referências	36
	Apêndice	39
A	Erro padrão para desfecho e mediador contínuos	39
B	Erro padrão para desfecho binário e mediador contínuo	39
C	Erro padrão para desfecho contínuo e mediador binário	40
D	Código em R do exemplo empírico	44
	Glossário	56

Lista de Figuras

Figura 2.1: Diagrama causal com mediador, confundidor e colisor	14
Figura 2.2: Ilustração de um modelo sem mediação e modelo de mediação simples	15

Lista de Tabelas

Tabela 4.1: Descrição da amostra do estudo CHDS de recém-nascidos de mães tabagistas e não tabagistas – média (DP) ou n(%)	28
Tabela 4.2: Modelos com desfecho e mediador contínuos - sem interação . . .	30
Tabela 4.3: Desfecho e mediador contínuos - com interação	31
Tabela 4.4: Modelos com desfecho binário e mediador contínuo - sem interação	32
Tabela 4.5: Modelos com desfecho binário e mediador contínuo - com interação	32
Tabela 4.6: Modelos com desfecho contínuo e mediador binário - sem interação	33
Tabela 4.7: Modelos com desfecho contínuo e mediador binário - com interação	33

1 Introdução

Problemas de causa e efeito são relevantes em muitas áreas do conhecimento. Em economia por exemplo, Varian (2016) utiliza a inferência causal para investigar se o nível de educação afeta o salário da população. Em epidemiologia, Lucas e Harris (2018) discutem uma questão já muito conhecida: se o hábito de fumar causa câncer de pulmão. Já a contribuição estatística na área de causalidade deu-se com o notório trabalho de Rubin (1974), que posteriormente foi chamado por Holland (1986) de modelo causal de Rubin, em que o modelo causal parte do princípio que afirmações causais são feitas comparando desfechos potenciais, em que há possíveis valores para a variável desfecho sob diferentes exposições ou tratamentos.

Uma maneira de explicar essa relação de causa e efeito é descrita por VanderWeele (2015), em que é necessário explicar como uma causa pode influenciar um desfecho. Esse tipo de mecanismo tem como objetivo a identificação de certos estados iniciais que levam a um desfecho em particular através de diferentes processos intermediários (também chamado de variável mediadora). O efeito da exposição que passa pela variável mediadora sobre o desfecho é chamado de efeito indireto, já o efeito causal que não é dado através do mediador é chamado de efeito direto. Assim, a área da estatística que se preocupa com a definição, identificação e estimação de efeitos diretos e indiretos é definida como a análise de mediação.

O estudo de diferentes relações causais que levam uma variável de exposição afetar o desfecho tem sido há anos um tema relevante a pesquisadores de muitas áreas, como Wright (1920), passando por Baron e Kenny (1986), onde desenvolveram análises de caminho causais através de regressão linear e equações estruturais. Com o aumento expressivo de contribuições no assunto, foi possível desenvolver novos métodos mais eficientes e aplicações em diversos contextos (DANIEL et al., 2015).

A análise de mediação teve seu início em estudos na área da psicologia, gerando a expressão "Estímulo-Organismo-Resposta" com o propósito de detalhar a relação causal entre estímulo e resposta, considerando o organismo como o mediador desta relação. Assim, com a popularização desse conceito, houve a expansão para diversas áreas, como a epidemiologia, economia e ciências sociais (YU; FAN; WU, 2014).

Há grandes motivações para a compreensão e utilização de análise de mediação, sendo útil para confirmar ou refutar teorias. MacKinnon (2008) descreve uma aplicação importante em mediação, dada pela investigação de como um efeito ocorreu, inserindo uma variável de mediação em uma relação em que X afeta Y , para verificar se a relação é devido ao mediador ou se há uma relação espúria entre as duas variáveis. Outra aplicação utilizada é a escolha de variáveis de mediação através de estudos de intervenção e estudos que determinam as causas de um desfecho específico. Desta forma, se as variáveis mediadoras são causalmente relacionadas com o desfecho, então mudar os mediadores impactará o desfecho. Outra grande motivação é dada quando não é possível intervir sobre a causa do desfecho, mas pode-se intervir eliminando parte do efeito da exposição, como por exemplo: não é possível intervir na variação genética de um indivíduo (exposição), mas é possível intervir no hábito de fumar (mediador) e eliminar parte do efeito das variantes genéticas no câncer de pulmão (desfecho).

A análise de mediação obteve resultados importantes e que se popularizaram com o trabalho de Baron e Kenny (1986), em que foram introduzidos os Métodos da Diferença e Produto dos Coeficientes. Apesar da sua grande contribuição, os métodos possuem limitações, pois a sua correta utilização é destinada a contextos muito restritos e em muitos estudos esta não é a realidade dos dados.

O campo da inferência causal contribuiu de forma relevante para o desenvolvimento de métodos capazes de lidar com cenários mais complexos. A modelagem através de desfechos potenciais (ou contrafactual) introduzida por Rubin (1974) permite a estimação de efeitos causais em contextos não-lineares, com interação e podendo assumir distribuições discretas e contínuas.

O objetivo principal deste trabalho é introduzir os métodos de análise de mediação para a estimação de efeitos causais e seus conceitos através do enfoque dos métodos clássicos de regressão descritos por Baron e Kenny (1986), além da abordagem de desfechos potenciais, a fim de investigar a diferença entre a abordagem dos métodos em diferentes cenários, além de apresentar as suas possíveis limitações. Os métodos apresentados nesta monografia terão um enfoque em aplicações e estudos epidemiológicos, mas estes mesmos métodos também se aplicam a diversas áreas do conhecimento.

Este trabalho está organizado da seguinte forma: inicialmente, no Capítulo 2 são apresentados os métodos tradicionais de regressão em análise de mediação, introdução dos conceitos de análise de mediação simples e os passos para a estimação de seus efeitos causais. O Capítulo 3 define a análise de mediação sob enfoque de desfechos potenciais, sendo essa abordagem utilizada para lidar com diferentes contextos dentro da análise de mediação. No Capítulo 4, será apresentada a ilustração através da questão de pesquisa “ tabagismo e peso ao nascer ”, a fim de comparar

os métodos clássicos com esta nova abordagem utilizando a modelagem de desfechos potenciais, considerando as limitações do método clássico e apresentando a modelagem contrafactual como uma alternativa nesses casos. A análise de mediação possui alguns termos distintos do que comumente é usado. Desta forma, para o melhor entendimento do leitor durante o texto, a definição destes termos é apresentada no Glossário.

2 Abordagens tradicionais

2.1 Diagramas Causais

Diagramas causais, também chamados de grafos acíclicos dirigidos (DAGs, do inglês *Directed Acyclic Graphs*) são representações gráficas de relações causais ou questões de pesquisa, ajudando a entender o processo causal gerador dos dados além de entender as possíveis associações entre as variáveis estudadas. Desta forma, os diagramas causais auxiliam a reduzir os erros mais habituais dentro da análise causal, impactando positivamente na estimação não viesada dos seus efeitos e transformando a linguagem puramente matemática em relações causais facilmente compreendíveis (GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999; ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2008).

Os diagramas causais são formados por *nós* que denotam as variáveis aleatórias que compõem o modelo, e setas, que comumente são lidas da esquerda para a direita, que representam os efeitos causais das relações entre as variáveis (HERNÁN; ROBINS, 2020).

Hernán e Robins (2020) explicam que quando a seta sai de X para Y ($X \rightarrow Y$) há o indício de que existe um efeito causal direto, ou seja, X influencia Y diretamente. O efeito causal indireto é dado quando X afeta Y através de um processo intermediário M , chamado de variável mediadora ($X \rightarrow M \rightarrow Y$). Também é necessário enfatizar que todas as setas devem apontar na mesma direção de X ou de Y . Um exemplo dado por Gaskell e Sleigh (2020) nesse contexto é o que hábito de fumar (X) pode levar o indivíduo a desenvolver câncer (Y) de forma direta ou indiretamente através de doença pulmonar obstrutiva crônica (M).

A Figura 2.1 apresenta um exemplo de diagrama causal em que X afeta Y através de uma variável mediadora M e o efeito de C de confundimento sobre X e Y e a variável colísora Z .

Os elementos que compõem o diagrama causal na Figura 2.1 são representados pelas variáveis:

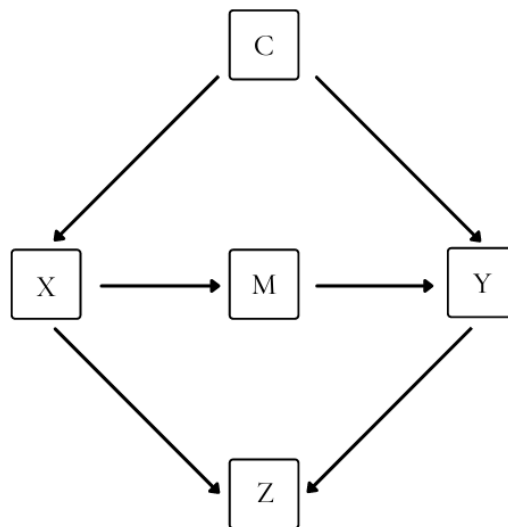


Figura 2.1: Diagrama causal com mediador, confundidor e colisor

- X : variável de exposição
- M : variável intermediária ou mediadora
- Y : variável resposta ou desfecho
- C : variável confundidora
- Z : variável colisora

Nesse contexto, a variável de exposição (X) é utilizada para estimar o efeito causal através da variável desfecho (Y). Já a variável mediadora (M) medeia o efeito X para Y através dela. A variável confundidora (C) é uma causa comum de (X) e (Y), que produz uma associação não causal entre a exposição e o desfecho. Já a variável colisora (Z) bloqueia o caminho entre X e Y , ou seja, não influencia a relação pois este caminho foi fechado pelo colisor (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2008; GASKELL; SLEIGH, 2020).

2.2 Efeitos causais diretos e indiretos

Muitas pesquisas tem o foco em relações entre duas variáveis, X e Y , e há muitos trabalhos sobre as possíveis condições em que possa se considerar que X é a causa de Y . A análise de mediação consiste na adição de uma terceira variável nessa relação causal de X e Y , mas em que X é a causa do mediador M e por sua vez, M causa Y (MACKINNON; FAIRCHILD; FRITZ, 2007). A análise de mediação simples envolve o acréscimo de somente uma variável mediadora, como mostra a Figura 2.1.

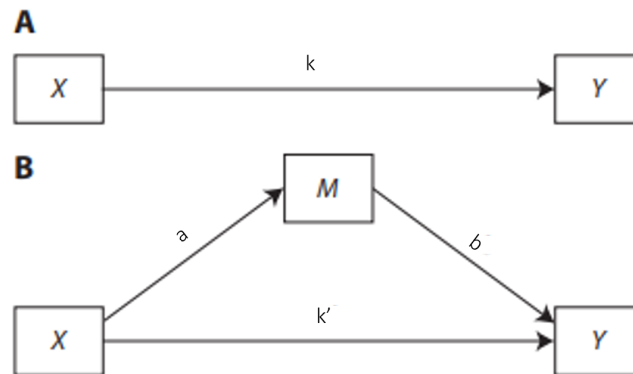


Figura 2.2: Ilustração de um modelo sem mediação e modelo de mediação simples
 Fonte: Preacher e Hayes, 2008

Preacher e Hayes (2008) referem-se à situação A da Figura 2.2 como um modelo não mediado, em que k representa o efeito total, ou seja, o efeito que X causa em Y . A situação B corresponde a um modelo de mediação com um único mediador, em que o efeito total é composto de duas partes:

1. Efeito indireto: o efeito de X em Y por meio de M , representado pelos caminhos a e b , sendo a o efeito de X em M e b o efeito de M em Y .
2. Efeito direto: o efeito que X tem em Y por outras causas que não a variável mediadora, que é representado pelo caminho k' .

MacKinnon (2008) estruturou as definições da Figura 2.2 através de modelos de regressões lineares

$$Y = i_1 + kX + \epsilon_1 \quad (2.1)$$

$$Y = i_2 + k'X + bM + \epsilon_2 \quad (2.2)$$

$$M = i_3 + aX + \epsilon_3 \quad (2.3)$$

sendo i_1 , i_2 e i_3 os respectivos interceptos e ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3 os seus termos de erros, geralmente assumidos como independentes, normalmente distribuídos, com média zero e variância constante. Para estimar k da Equação (2.1), k' e b da Equação (2.2) e a da Equação (2.3), é necessário que as seguintes suposições sejam atendidas:

1. X deve ter uma associação significativa com Y , o que torna k significativo na Equação (2.1).
2. X deve ter uma associação significativa com M , o que torna a significativo na Equação (2.3).

3. M deve ter uma associação significativa com Y , o que torna b significativo na Equação (2.2).
4. Quando M é adicionado ao modelo, a magnitude da associação que X tem com Y deve diminuir.

Dessa forma, como a relação de X e Y enfraquece quando M é adicionado ao modelo, o coeficiente c' deve ser menor que c , o que acarreta em $k - k' > 0$. Também é importante ressaltar que para a estimação dos parâmetros, assume-se que a distribuição das variáveis Y e M sejam contínuas, mas com X podendo assumir outras distribuições de probabilidade (PREACHER; HAYES, 2008).

2.3 Baron e Kenny: uma abordagem para estimação do efeito de mediação

Houve diversas contribuições na abordagem de análise de mediação nas últimas décadas, mas os métodos mais populares foram os métodos da Diferença e Produto dos Coeficientes, que resumem-se, basicamente, em métodos de regressão linear. Descrito por VanderWeele (2016), o método da Diferença consiste em ajustar duas equações de regressão, em que X é a variável de exposição, M a variável mediadora, Y o desfecho e C um conjunto de covariáveis (potenciais variáveis de confusão). Considere também que mediador e desfecho são contínuos. Temos que

$$\mathbb{E}[Y | x, c] = \phi_0 + \phi_1 x + \phi_2' c \quad (2.4)$$

em que ϕ_1 é denotado como o efeito total da variável de exposição X no desfecho Y . Note que esta é equivalente à Equação (2.1) em que ϕ_1 corresponde a c , a diferença é que aqui ϕ_2 é um vetor de coeficientes de regressão que corresponde às variáveis de confusão (C). A segunda equação de regressão é similar a Equação (2.4) mas agora incluindo a variável mediadora M , que equivale à Equação (2.2)

$$\mathbb{E}[Y | x, m, c] = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta_3' c \quad (2.5)$$

Considera-se como indício de mediação na Equação (2.5) ao comparar os coeficientes de exposição das duas regressões (ϕ_1 e θ_1) em que o efeito da exposição sobre o desfecho diminui consideravelmente com o acréscimo do mediador. Assim, a diferença entre os dois coeficientes é dada por

$$EI = \phi_1 - \theta_1$$

e é chamada de efeito indireto (EI).

A medida de efeito direto (ED) é o próprio efeito de exposição do modelo que possui o mediador, ou seja

$$ED = \theta_1$$

em que explica os efeitos da exposição no desfecho em um modelo em que há o mediador.

Já o método do Produto dos Coeficientes, que popularizou-se pelo artigo de Baron e Kenny (1986), é levemente diferente do método anterior mas também modela duas regressões lineares, em que tem-se o desfecho regredindo em função das variáveis de exposição, mediadoras e covariáveis

$$\mathbb{E}[Y | x, m, c] = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta_3' c \quad (2.6)$$

e através da Equação (2.6), modela-se o mediador no lugar do desfecho através das variáveis de exposição e covariáveis, considerando uma relação linear entre as variáveis

$$\mathbb{E}[M | x, c] = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2' c \quad (2.7)$$

e percebe-se que novamente θ_1 é o efeito direto do efeito de exposição no modelo de regressão que contém o mediador. Já o efeito indireto é obtido pelo produto de β_1 e θ_2 , dado pelas Equações (2.6) e (2.7) em que compara-se o efeito de exposição no modelo mediador e o efeito mediador no desfecho.

Também é válido ressaltar que a comparação destes dois métodos dá-se através de modelos de regressão linear ajustados através de Mínimos Quadrados Ordinários, mas somente para desfechos contínuos e lineares os dois métodos se equiparam. No entanto, o mesmo não é válido para modelagem com dados binários, em que os dois métodos não fornecem resultados numericamente idênticos.

3 Análise de mediação causal

Por mais que a análise de mediação seja muito relevante para diversas áreas de pesquisa, os métodos propostos por Baron e Kenny possuem limitações quanto a contextos de modelos não-lineares e interações. Além disso, alguns métodos advindos da inferência causal também falham em identificar e estimar os efeitos naturais diretos e indiretos corretamente quando há confundimento entre a variável mediadora e o desfecho (VANDERWEELE; VANSTEELANDT; ROBINS, 2014).

Uma grande contribuição nesta área foi descrita por Robins e Greenland (1992) e Pearl (2001) que é dada pela da modelagem de desfechos potenciais, que permite a decomposição de efeito total em efeito direto e indireto até mesmo em contextos com interação e modelos não-lineares (VANDERWEELE, 2013).

A abordagem de desfechos potenciais consegue estender a análise de mediação quando há desfechos ou mediadores binários, onde o método do produto e da diferença fornecem resultados diferentes quando comparados com a abordagem contrafactual. Em alguns cenários as abordagens tradicionais e contrafactuais coincidirão, como por exemplo: modelos lineares e log-lineares coincidirão quando não houver interação exposição-mediador. Para modelos logísticos, coincidirão quando não houver interação exposição-mediador (VANDERWEELE, 2015).

Para formalizar tais efeitos, faremos uma breve introdução à notação de desfechos potenciais.

3.1 Desfechos potenciais e efeitos causais

Considere o cenário B dado na Figura 2.2 em que X denota a variável de exposição, M sendo a variável mediadora e Y representando o desfecho de interesse. Hafeman e Schwartz (2009) descrevem a análise de mediação através de desfechos potenciais pelo processo causador do mediador M e o processo causador do desfecho Y , além do processo causador da combinação de M e Y . Considere que há o interesse em avaliar o efeito de uma variável de exposição em um desfecho na abordagem de desfecho potenciais. Suponha que a exposição é binária, então há dois desfechos

potenciais possíveis: Y_0 e Y_1 . Só é possível observar o nível de exposição que ocorreu para cada indivíduo, ou seja, se o indivíduo foi exposto ($X = 1$), somente poderá ser observado o desfecho Y_1 e não será possível saber o valor de Y_0 . Este fato é referenciado como suposição de consistência, onde um indivíduo que tem exposição $X = x$ de um desfecho Y é igual a Y_x (VANDERWEELE, 2015).

VanderWeele (2015) também destaca que por mais que só há a possibilidade de observar um desfecho potencial para cada indivíduo, há uma alternativa, ao menos hipotética, para definir o efeito causal para cada indivíduo como a diferença dos dois desfechos: $Y_1 - Y_0$. Assim, se a diferença não for zero, pode-se dizer que a exposição teve um efeito sobre o desfecho de um indivíduo em particular. Entretanto, também há a possibilidade em estimar o efeito médio para a população, que é dado por $\mathbb{E}[Y_1 - Y_0]$. Também é necessário supor que os desfechos potenciais são comparáveis através da exposição dos grupos, mas como essa suposição muitas vezes é impraticável, assume-se então que dentro dos estratos das covariáveis medidas, os desfechos potenciais dos grupos de exposição são comparáveis. Essa suposição é mencionada como “ignorabilidade”, “permutabilidade” ou “exogeneidade”.

Formalmente, a suposição de ignorabilidade pode ser expressa como $Y_x \perp X \mid C$, o que significa que dentro do estrato de covariáveis, os desfechos potenciais Y_x são independentes do nível de exposição recebidos. Ou seja, os níveis de exposição seriam comparáveis no desfecho potencial Y_0 , e analogamente para Y_1 . E se essa suposição for atendida, pode-se estimar os efeitos causais médios a partir dos dados observados

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[Y_1 - Y_0 \mid c] &= \mathbb{E}[Y_1 \mid c] - \mathbb{E}[Y_0 \mid c] \\ &= \mathbb{E}[Y_1 \mid X = 1, c] - \mathbb{E}[Y_0 \mid X = 0, c] \\ &= \mathbb{E}[Y \mid X = 1, c] - \mathbb{E}[Y \mid X = 0, c] \end{aligned}$$

sendo a segunda igualdade dada pela suposição de ignorabilidade e a terceira igualdade é dada pela suposição de consistência. A expressão $\mathbb{E}[Y_1 - Y_0 \mid c]$ mostra as diferenças em os dois desfechos potenciais, já a expressão $\mathbb{E}[Y \mid X = 1, c] - \mathbb{E}[Y \mid X = 0, c]$ mostra a quantidade que pode ser estimada pelos dados. Através da suposição de ignorabilidade e consistência, as duas quantidades são iguais e podem ser usadas para estimar o efeito causal médio dentro dos estratos $\mathbb{E}[Y_1 - Y_0 \mid c] = \mathbb{E}[Y \mid X = 1, c] - \mathbb{E}[Y \mid X = 0, c]$.

Para estimar o efeito causal médio populacional ($\mathbb{E}[Y_1 - Y_0]$) é necessário utilizar a suposição de ignorabilidade e consistência novamente, assim temos que:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[Y_1 - Y_0] &= \sum_c \mathbb{E}[Y_1 - Y_0 | c]P(c) \\ &= \sum_c \{\mathbb{E}[Y | X = 1, c] - \mathbb{E}[Y | X = 0, c]\}P(c)\end{aligned}$$

sendo a expressão final possível de estimar empiricamente a partir dos dados. Se a variável de exposição for aleatorizada, a suposição de ignorabilidade é atendida mesmo sem condicionar em nenhuma covariável, e assim é possível estimar o efeito causal médio comparando os desfechos observados através da exposição nos grupos, dado por $\mathbb{E}[Y_1 - Y_0] = \mathbb{E}[Y | X = 1] - \mathbb{E}[Y | X = 0]$ (VANDERWEELE, 2015).

3.2 Identificação e estimação de efeitos causais

Considere que Y_x denota o valor potencial do desfecho de um indivíduo se a variável de exposição fosse fixada em x . Da mesma forma, denote por M_x o valor potencial de uma variável intermediária (mediadora) M se a exposição X fosse especificada em x . Ainda, denote por Y_{xm} o valor potencial para Y se X fosse especificada em x e M fosse especificado em m .

Uma maneira mais simples de visualizar a configuração acima é considerar X como binária, assim cada indivíduo terá dois possíveis desfechos: Y_0 se a exposição for fixada em $X = 0$, e Y_1 se a exposição for fixada em $X = 1$. Como mencionado na seção anterior, é possível visualizar os dois desfechos potenciais (hipoteticamente), e assim, se os dois desfechos fossem diferentes, seria possível visualizar o efeito da exposição naquele indivíduo.

Para o valor potencial do mediador M_x também pode-se pensar em uma variável de exposição binária e assim, há dois possíveis desfechos potenciais para o mediador: M_0 sendo sem exposição e M_1 com exposição. Também há os desfechos potenciais quando há a combinação dos dois níveis de exposição e mediador, sendo denotado por Y_{xm} , ou seja, tem-se o desfecho potencial para cada indivíduo considerando cada configuração de exposição e mediador. Um exemplo dado por VanderWeele (2015) denota Y como câncer de pulmão, X como sendo a presença ou ausência de variante genética e M como a quantidade de cigarros por dia. Assim, $Y_{x=1,m=10}$ é o desfecho potencial de um indivíduo com variação genética e que fuma, em média, 10 cigarros por dia.

Robins e Greenland (1992) e Pearl (2001) definiram os efeitos diretos e indiretos naturais com base em intervenções da variável mediadora. Para os efeitos diretos naturais, a variável mediadora é fixada no valor ausência ou presença de exposição (se a exposição for binária, por exemplo) de cada indivíduo. Dessa forma, o efeito direto natural assume que o mediador M é fixado em M_0 e compara-se os efeitos de

exposição (no caso, 0 ou 1), sendo da forma $Y_{1M_0} - Y_{0M_0}$. Já o efeito indireto natural assume que a variável de exposição está definida para o nível $X = 1$ e compara o que teria acontecido se o mediador fosse definido caso a exposição fosse $X = 1$ *versus* o que teria acontecido se o mediador fosse definido para a exposição $X = 0$, formalmente é definido como $Y_{1M_1} - Y_{1M_0}$.

Também é possível utilizar o efeito direto e indireto naturais para entender o efeito total. Por exemplo, com uma exposição binária, o efeito total pode ser definido como

$$\begin{aligned} Y_1 - Y_0 &= Y_{1M_1} - Y_{0M_0} \\ &= (Y_{1M_1} - Y_{1M_0}) + (Y_{1M_0} - Y_{0M_0}). \end{aligned}$$

É possível estender as definições quando a exposição não é binária, assim, para uma definição geral, considere que a exposição possui dois níveis x e x^* , e assim, define-se o efeito direto natural como $Y_{xMx} - Y_{x^*Mx^*}$ e o efeito indireto natural por $Y_{xMx} - Y_{xMx^*}$. A decomposição para o efeito total também é dada pelo efeito direto e indireto naturais

$$\begin{aligned} Y_x - Y_{x^*} &= Y_{xMx} - Y_{x^*Mx^*} \\ &= (Y_{xMx} - Y_{xMx^*}) + (Y_{xMx^*} - Y_{x^*Mx^*}) \end{aligned}$$

Também podemos considerar os valores médios dos efeitos natural direto e indireto, na população, $(Y_{xMx^*} - Y_{x^*Mx^*})$ e $(Y_{xMx} - Y_{xMx^*})$, ou em um estrato c , $(Y_{xMx^*} - Y_{x^*Mx^*} | c)$ e $(Y_{xMx} - Y_{xMx^*} | c)$.

De forma análoga ao efeito causal médio, para a identificação dos efeitos causais de mediação (natural direto e indireto), nós devemos realizar suposições de ausência de confundimento não medido:

- (A1) Assumir que não há confundimento não medido na relação exposição-desfecho;
- (A2) Assumir que não há confundimento não medido na relação mediador-desfecho;
- (A3) Assumir que não há confundimento não medido na relação exposição-mediador;
- (A4) Assumir que não há confusão na relação mediador-desfecho que é afetada pela exposição.

Se as suposições (A1) a (A4) valem, então o efeito natural direto condicional em C é identificável e dado por

$$(Y_{xMx^*} - Y_{x^*Mx^*} | c) = \sum_m \{(Y | x, m, c) - (Y | x^*, m, c)\}P(m | x^*, c),$$

e o efeito médio natural indireto condicional em C é identificável e dado por

$$(Y_{xMx} - Y_{x^*Mx^*} | c) = \sum_m (Y | x, m, c)\{P(m | x, c) - P(m | x^*, c)\}.$$

3.3 Estimação de efeitos diretos e indiretos: abordagem baseada em regressão

Para esta seção, o texto é baseado no Capítulo 2 e Apêndice do livro *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction* (VANDERWEELE, 2015). Na ausência de outras referências, é aconselhado consultá-la.

3.3.1 Desfechos contínuos

Considere um desfecho e mediador contínuo e considere também que a regressão do mediador permanece como na Equação (2.7), mas agora a regressão para o desfecho admite a interação exposição-mediador, dada por

$$\mathbb{E}[Y | x, m, c] = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta_3 x m + \theta_4' c. \quad (3.1)$$

Pode-se definir o efeito natural direto (END) e o efeito natural indireto (ENI) através das Equações (2.7) e (3.1). Esses efeitos também podem ser estimados quando a variável de exposição for contínua ou binária, assim como mostrado abaixo, quando há uma mudança no nível de exposição de x^* para x

$$END = (\theta_1 + \theta_3 \beta_0 + \theta_3 \beta_1 x^* + \theta_3 \beta_2' c)(x - x^*),$$

$$ENI = (\theta_2 \beta_1 + \theta_3 \beta_1 x)(x - x^*).$$

Os erros padrão para as expressões acima são obtidos através do método delta. Para mais detalhes sobre erro padrão e construção de intervalo de confiança, ver Seção 3.3.5 e Apêndice.

Os efeitos descritos acima permitem interação entre mediador-exposição, o que de certa forma, estendem as definições de Baron e Kenny. Se não houver interação ($\theta_3 = 0$), o EDN é representado por θ_1 e o EIN é caracterizado por $\theta_2 \beta_2$, além dos

níveis da variável de exposição. Assim, percebe-se que todos os efeitos correspondem as mesmas expressões da metodologia de Baron e Kenny.

Para a interpretação causal dos efeitos diretos e indiretos das expressões (2.7) e (3.1) há a necessidade de confundimento não medido, sendo necessárias também pela abordagem de Baron e Kenny, descritas na Seção 3.2.

A suposição (A1) é automaticamente satisfeita se a variável de exposição/tratamento for aleatorizada, mas para a suposição (A2) a aleatorização pode não ser o suficiente. O pesquisador deve então ajustar a causas comuns entre desfecho e mediador.

Para a correta estimação dos efeitos naturais, as suposições (A1) e (A2) também são necessárias, além das demais suposições. Satisfazendo a suposição (A3) é necessário controlar as variáveis que causam o nível de exposição quanto para as que causam o nível de mediador, e também é automaticamente satisfeita com se a variável de exposição/tratamento for aleatorizada. Já para a suposição (A4) requer que não haja outra variável entre exposição e o mediador. Pode ser mais factível se o mediador ocorrer logo após a exposição (VANDERWEELE; VANSTEELANDT, 2009).

3.3.2 Desfechos binários e mediadores contínuos

Uma grande vantagem ao se trabalhar com a abordagem contrafactual é poder utilizar diferentes configurações dependendo do contexto do problema a ser estudado. Dessa forma, são apresentado cenários contrafactuais em que o desfecho é binário, podendo ser estendido também contextos em que o mediador e o desfecho são variáveis dicotômicas.

Quando o desfecho estudado é binário, mas o mediador é uma variável contínua, ainda há a possibilidade de modelar como regressão linear, como visto na Equação (2.7) para o modelo de mediador. Já a modelagem do desfecho pode ser feita através de regressão logística, como demonstrada na Equação (3.2)

$$\text{logit}\{P(Y = 1 \mid x, m, c)\} = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta_3 x m + \theta_4' c. \quad (3.2)$$

VanderWeele e Vansteelandt (2010) descrevem que para o caso de desfecho binário, os efeitos naturais diretos e indiretos são dados através de razão de chances (RC), mas somente se as suposições descritas na Seção 3.3.1 estejam atendidas e o erro do modelo (2.7) seja normalmente distribuído com variância σ^2 . Assim, os efeitos são dados por:

$$RC^{END} = \exp\left\{\left(\theta_1 + \theta_3\beta_0 + \theta_3\beta_1x^* + \theta_3\beta_2'c + \theta_3\theta_2\sigma^2\right)(x - x^*) + 0.5\theta_3^2\sigma^2(x^2 - x^{*2})\right\},$$

$$RC^{ENI} = \exp\{(\theta_2\beta_1 + \theta_3\beta_1x)(x - x^*)\}.$$

O efeito total para as razões de chances é calculado através do produto dos efeitos naturais diretos e indiretos, ao invés da soma como no caso de desfechos contínuos.

3.3.3 Desfechos de contagem e mediadores contínuos

Para modelos em que o desfecho segue uma distribuição Poisson ou Binomial Negativa e a esperança de Y é condicionada a variável de exposição, mediador e covariáveis é dado pela $\exp(\theta_0 + \theta_1x + \theta_2m + \theta_3xm + \theta_4'c)$ mas o mediador é estimado via regressão linear, então através de razão de taxas (RT) é possível estimar os efeitos direto e indireto naturais, chegando as mesmas expressões do desfecho binário

$$RT^{END} = \exp\left\{\left(\theta_1 + \theta_3\beta_0 + \theta_3\beta_1x^* + \theta_3\beta_2'c + \theta_3\theta_2\sigma^2\right)(x - x^*) + 0.5\theta_3^2\sigma^2(x^2 - x^{*2})\right\},$$

$$RT^{ENI} = \exp\{(\theta_2\beta_1 + \theta_3\beta_1x)(x - x^*)\}.$$

3.3.4 Mediadores binários

A modelagem de desfechos potenciais que permite interação com as variáveis exposição-mediador também tem uma abordagem quando há mediadores binários no modelo. Para desfechos contínuos e mediadores binários, ajustam-se os modelos descritos abaixo

$$\mathbb{E}[Y | x, m, c] = \theta_0 + \theta_1x + \theta_2m + \theta_3xm + \theta_4'c, \quad (3.3)$$

$$\text{logit}\{P(M = 1 | x, c)\} = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2'c. \quad (3.4)$$

Novamente é necessário que as suposições descritas na Seção 3.3.1 estejam atendidas e assim, através das Equações (3.3) e (3.4) os efeitos naturais diretos e indiretos médios para o desfecho podem ser deduzidos através da combinação das duas equações de regressão

$$END = \{(\theta_1(x - x^*)) + \{\theta_3(x - x^*)\} \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1x^* + \beta_2'c]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1x^* + \beta_2'c]}\},$$

$$ENI = (\theta_2 + \theta_3x) \left\{ \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1x + \beta_2'c]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1x + \beta_2'c]} - \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1x^* + \beta_2'c]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1x^* + \beta_2'c]} \right\}.$$

Também é possível a modelagem quando o mediador e o desfecho são variáveis binárias, sendo assim

$$\text{logit}\{P(Y = 1 | x, m, c)\} = \theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 m + \theta_3 x m + \theta_4 c, \quad (3.5)$$

$$\text{logit}\{P(M = 1 | x, c)\} = \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 c. \quad (3.6)$$

Sendo novamente necessário que as suposições Seção 3.3.1 estejam atendidas. Logo, os efeitos diretos e indiretos naturais condicionais deduzidos a partir das Equações (3.5) e (3.6) são dados pela razão de chance (RC) mostradas a seguir

$$RC^{END} = \frac{\exp(\theta_1 x) \{1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2 c)\}}{\exp(\theta_1 x^*) \{1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 x^* + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2 c)\}},$$

$$RC^{ENI} = \frac{\{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2 c)\} \{1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 c)\}}{\{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 c)\} \{1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 x^* + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2 c)\}}.$$

Os resultados também podem ser aplicados se o desfecho for log-linear ao invés de logístico, mas é necessário trocar a razão de riscos por risco relativo quando for estimar os efeitos naturais.

3.3.5 Método Delta

Um dos métodos mais frequentemente utilizados para o cálculo do erro padrão dos efeitos de mediação foi desenvolvido por Sobel (1982), que derivou o erro padrão do efeito indireto não padronizado com base no método delta multivariada com aproximação por série de Taylor para o cálculo de intervalos de confiança, e é dado da seguinte forma:

$$\sigma_{\hat{a}\hat{b}} \cong \sqrt{\sigma_{\hat{a}}^2 \hat{b}^2 + \sigma_{\hat{b}}^2 \hat{a}^2} \quad (3.7)$$

em que \hat{a} e \hat{b} são os coeficientes estimados das Equações (2.2) e (2.3) e $\sigma_{\hat{a}}$, $\sigma_{\hat{b}}$ são seus respectivos erros padrão.

De acordo com MacKinnon (2008) pode-se construir o intervalo de confiança de $100 \times (1 - \alpha)\%$ utilizando o efeito de mediação e seu respectivo erro padrão. Ou seja:

$$\text{Limite Superior (LS)} = \text{Efeito de mediação} + z_{\alpha/2} \sigma_{\hat{a}\hat{b}}$$

Limite Inferior (LI) = Efeito de mediação $- z_{\alpha/2}\sigma_{\hat{a}\hat{b}}$

Um exemplo é se o efeito de mediação é dado pelo produto dos coeficientes ($\hat{a}\hat{b}$) e o seu erro padrão é estimado pela Equação (3.7), deixando o intervalo de confiança com da forma:

$$\hat{a}\hat{b} \pm z_{\alpha/2}\sigma_{\hat{a}\hat{b}}.$$

A construção dos erros padrão através da abordagem contrafactual pode ser encontrada no Apêndice. Também é possível utilizar técnicas de *bootstrapping* para obter os respectivos erros padrão.

4 Exemplo empírico em saúde infantil

Para exemplificar as abordagens deste trabalho, será utilizado um exemplo através de dados do estudo *Child Health and Development Studies* (CHDS) que investigou todas as gestações ocorridas entre 1960 e 1967 entre mulheres do plano de saúde *Kaiser Foundation* na cidade de Oakland, Califórnia (YERUSHALMY, 1971). Entre as questões de investigação do estudo, foi possível avaliar se o hábito de fumar durante a gravidez resultaria em parto prematuro e baixo peso ao nascer, comparando recém-nascidos de mães fumantes com não-fumantes.

Normalmente, bebês nascidos prematuros e com baixo peso tem menores chances de sobreviver, comparados com os bebês sem baixo peso e nascidos no tempo certo. Nolan e Speed (2001) destacam estudos que evidenciam que o hábito de fumar durante a gestação pode acarretar em uma redução de 150 a 250 gramas no peso de recém-nascidos, além disso, a chance do nascimento de um bebê com baixo peso de mãe fumante é duas vezes a chance de uma mãe não-fumante.

Neste trabalho e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997), o baixo peso ao nascer é definido como sendo menor do que 2500 gramas. Define-se também que o nascimento será considerado prematuro quando for antes de 37 semanas (ou 259 dias).

Os dados do exemplo contém 1236 observações, sendo definidos pelas seguintes variáveis:

- `bwt`: peso ao nascer (em gramas)
- `gestation`: tempo de gestação (em dias)
- `parity`: 0 = primeiro filho, 1 = segundo filho ou mais
- `age`: idade da mãe (em anos)
- `height`: altura da mãe (em cm)
- `weight`: peso da mãe (em kg)

- `smoke`: variável que indica se a mãe é fumante ou não, 0 = não e 1 = sim

Além disso, foram criadas duas novas variáveis a partir das existentes para serem utilizadas na análise: a variável `baixo.peso`, criada a partir da `bwt`, indicando se o recém-nascido é de baixo peso ou não; e a variável `prem`, criada a partir da variável `gestation`, indicando se o nascimento foi prematuro ou não.

A Tabela 4.1 apresenta as medidas resumo das variáveis do estudo estratificado para o status de tabagismo materno. Há também alguns valores faltantes em algumas variáveis, assim, somente as variáveis `bwt` e `parity` possuem todas as observações do banco.

Tabela 4.1: Descrição da amostra do estudo CHDS de recém-nascidos de mães tabagistas e não tabagistas – média (DP) ou n(%)

Variável	Não Fumante N = 742	Fumante N = 484
Peso ao nascer (gramas)	3488 (493)	3235 (513)
Tempo de gestação (dias)	280 (16.6)	278 (15.1)
Primeiro filho		
Sim	548 (73.9%)	363 (75.0%)
Não	194 (26.1%)	121 (25.0%)
Idade da mãe (anos)	27.6 (5.87)	26.7 (5.64)
Altura da mãe (cm)	163 (6.29)	163 (6.65)
Peso da mãe (kg)	58.8 (9.74)	57.5 (9.03)
Baixo peso ao nascer (< 2500 g)		
Sim	23 (3.10%)	40 (8.26%)
Não	719 (96.9%)	444 (91.7%)
Nascimento prematuro (< 259 dias)		
Sim	56 (7.6%)	41 (8.54%)
Não	677 (92.36%)	439 (91.46%)

Percebe-se pela Tabela 4.1 que o peso ao nascer de crianças de mães fumantes é, em média, 253 gramas menor do que em mães não fumantes, corroborando com os estudos destacados por Nolan e Speed (2001), acarretando assim em mais nascimentos de crianças com baixo peso para a categoria de mães fumantes do que não fumantes. Nota-se também que o tempo de gestação é menor, em média, em mães

fumantes comparando com as não fumantes, o que leva a uma porcentagem maior de nascimentos prematuros.

O objetivo deste exemplo é ilustrar com dados reais do estudo CHDS para a estimação dos efeitos causais através dos métodos do Produto dos Coeficientes e Desfechos Potenciais para os cenários com: desfecho e mediador contínuos, desfecho binário e mediador contínuo e desfecho contínuo e mediador binário, a fim de apontar possíveis limitações quando o contexto de estudo possui desfecho ou mediador não-normais e termo de interação exposição-mediador.

O cenário desenvolvido neste trabalho irá considerar que o desfecho (Y) é a variável peso ao nascer; a variável mediadora (M) é o tempo de gestação; a exposição (X) é definida se a gestante é fumante ou não, além das demais covariáveis (se é o primeiro filho, idade, altura, peso) como variáveis de confundimento (C). Para a modelagem de desfecho binário, será utilizada a variável indicadora de baixo peso ao nascer, criada a partir da variável peso ao nascer, como sendo o desfecho (Y) e as demais variáveis permanecem como na modelagem anterior. Já para o contexto com mediador binário será utilizada a variável baixo peso ao nascer (Y) e (M) como a variável indicadora de nascimento prematuro, criada a partir do tempo de gestação, além das variáveis X e C como no contexto contínuo.

Para a estimação dos efeitos causais através do método do Produto dos Coeficientes proposto por Baron e Kenny (1986), foram modeladas duas equações de regressão linear: a primeira com o desfecho regredindo em função da variável de exposição, mediador e covariáveis (como visto na Equação (2.6)), e a segunda com o mediador regredindo em função da variável de exposição e covariáveis (como visto na Equação (2.7)). Para a estimação através de Desfechos Potenciais propostos por VanderWeele (2015) a modelagem de uma regressão para o desfecho e o mediador são idênticas, mas para essa abordagem a regressão do desfecho permite interação exposição-mediador (como visto na Equação (3.1)).

No cenário com desfecho binário, a estimação deu-se através da modelagem de regressão logística e para a modelagem do mediador continuou sendo regressão linear, esses passos sendo iguais para os dois métodos. Já para o cenário com desfecho contínuo e mediador binário, a estimação da regressão para o desfecho deu-se por regressão linear e para a regressão de estimação do mediador deu-se através da estimação por regressão logística. Para a estimação dos modelos será utilizado o *software* estatístico R, utilizando o pacote *mediation* para modelar as regressões e estimação dos efeitos causais, utilizando 10000 amostras de *bootstrapping* para a estimação do erro padrão de cada efeito.

Considerando as duas abordagens na estimação dos efeitos causais, os efeitos diretos e indiretos são estimados da mesma maneira quando não há interação exposição-mediador. Mas como um dos interesses do estudo e deste trabalho é, de fato, deter-

minar se a exposição de fumo ao bebê durante a gestação acarreta em um nascimento prematuro e conseqüentemente em um peso menor ao nascer, há o interesse em que se modele a interação entre variável de exposição X (hábito de fumar da gestante) com a variável mediadora M (tempo de gestação). Dessa forma, para a comparação dos métodos, foram modeladas duas situações dentro de cada contexto:

1. Desfecho e mediador contínuo
 - (a) sem interação
 - (b) com interação exposição-mediador
2. Desfecho binário e mediador contínuo
 - (a) sem interação
 - (b) com interação exposição-mediador
3. Desfecho contínuo e mediador binário
 - (a) sem interação
 - (b) com interação exposição-mediador

A Tabela 4.2 e a Tabela 4.3 mostram a comparação dos dois métodos através da modelagem de desfechos e mediadores contínuos, considerando a modelagem sem e com interação da variável de exposição-mediador.

Tabela 4.2: Modelos com desfecho e mediador contínuos - sem interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Efeito direto	- 238.2	[- 291.3; - 181.7]	- 238.2	[- 291.0; - 181.3]
Efeito indireto	- 26.0	[- 52.8; - 2.8]	- 26.0	[- 52.5; - 2.5]
Efeito total	- 264.2	[- 323.7; - 204.1]	- 264.2	[- 323.0; - 203.8]

É possível perceber pela Tabela 4.2 que a estimativa dos efeitos diretos, indiretos e total para os dois métodos é idêntica quando não há interação exposição-mediador. Isso se dá ao fato de que quando não há interação (ou seja $\theta_3 = 0$) através da modelagem de desfechos potenciais, o efeito direto é estimado por θ_1 e o efeito indireto é estimado pelo produto de $\theta_2\beta_2$, análogo à estimação pelo método do produto dos coeficientes.

Para essa estimação, todos os efeitos foram significativos no modelo. Assim, podemos interpretar os efeitos como sendo:

- Efeito direto: o impacto que a gestante ser fumante tem no peso ao nascer de seus filho é de, em média, 238.2 gramas a menos comparado ao peso de recém-nascidos de gestantes não fumantes;
- Efeito indireto: a diminuição de 26 gramas em média no peso do recém nascido de mães fumantes é explicada pelo efeito que o hábito de fumar tem sobre o tempo de gestação;
- Efeito total: de maneira geral, o fato da gestante ser fumante é uma das causas na diminuição de 264.2 gramas em média no peso do bebê.

Na Tabela 4.3 temos os dois métodos modelando desfecho e mediador contínuos, mas agora foi introduzido o termo de interação entre variável de exposição-mediador, que foi significativo no modelo.

Tabela 4.3: Desfecho e mediador contínuos - com interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Efeito direto	- 1896.8	[- 2832.7; - 960.8]	- 235.6	[- 289.2; - 181.9]
Efeito indireto	- 21.7	[- 93.4; 49.9]	- 27.8	[- 54.7; - 1.0]
Efeito total	- 1918.4	[- 2854.6; - 982.2]	- 263.4	[-321.7; - 205.2]

Comparando com a Tabela 4.2, percebe-se que a estimativa dos efeitos para os desfechos potenciais não diferem muito na estimação sem interação da Tabela 4.3. Já para a estimação através do produto dos coeficientes é possível perceber que os efeitos direto e total aumentaram substancialmente (em módulo) comparado com a estimação sem interação. Isso se dá ao fato de que o método não acomoda possíveis interações entre as variáveis. Dessa forma, as estimativas serão viesadas e as interpretações para o problema não refletirão a verdade. Uma interpretação errônea para a estimação através do produto dos coeficientes seria considerar a interpretação do efeito direto: o impacto que a gestante ser fumante tem no peso ao nascer de seus filho é de, em média, 1896.8 gramas a menos comparado ao peso de recém-nascidos de gestantes não fumantes, o que não corrobora com os dados do estudo, sendo assim, tendencioso.

A Tabela 4.4 e a Tabela 4.5 apresentam a comparação dos dois métodos através da modelagem de desfechos binários e mediadores contínuos, considerando a modelagem sem e com interação da variável de exposição-mediador.

Como ocorreu com o modelo sem interação dado na Tabela 4.2, a estimativa dos efeitos diretos, indiretos e total para os dois métodos é idêntica quando não há interação exposição-mediador, mostrado na Tabela 4.4. Isso se dá ao fato de que quando não há interação (ou seja $\theta_3 = 0$) através da modelagem de desfechos

Tabela 4.4: Modelos com desfecho binário e mediador contínuo - sem interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	RC	IC 95%	RC	IC 95%
Efeito direto	2.7	[1.8; 6.0]	2.7	[1.8; 5.7]
Efeito indireto	1.1	[1.1; 1.3]	1.1	[1.0; 1.3]
Efeito total	1.1	[0.7; 2.3]	1.1	[0.9; 2.3]

potenciais, o efeito direto é estimado por $\exp(\theta_1)$ e o efeito indireto é estimado pelo produto de $\exp(\theta_2\beta_2)$, análogo a estimação pelo método do produto dos coeficientes, adaptado para o caso com desfecho binário. Já para o efeito total, diferentemente do modelo contínuo que utiliza a soma dos efeitos direto e indireto, é dada pelo produto dos efeitos direto e indireto.

Podemos interpretar os efeitos na escala de razão de chances como sendo:

- Efeito direto: a razão de chances comparando o risco de nascimento de baixo peso com mães fumantes *versus* não fumantes se o tempo de gestação fosse o que teria sido caso a mãe não fosse fumante.
- Efeito indireto: a razão de chances do nascimento de baixo peso para recém nascidos de mães fumantes, comparando o risco se o tempo de gestação fosse o que seria comparando com gestações de mães fumantes com não fumantes.

Na Tabela 4.5 temos os dois métodos modelando desfecho binário e mediador contínuo, mas agora foi introduzido o termo de interação entre exposição-mediador.

Tabela 4.5: Modelos com desfecho binário e mediador contínuo - com interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	RC	IC 95%	RC	IC 95%
Efeito direto	3.5	[1.9; 6.5]	2.9	[1.7; 4.7]
Efeito indireto	1.2	[1.0; 1.3]	1.1	[0.9; 1.4]
Efeito total	1.2	[1.1; 1.4]	1.1	[0.9; 1.7]

Comparando com a Tabela 4.4, percebe-se que a estimativa da razão de chances dos efeitos para os desfechos potenciais não diferem muito na estimação sem interação dada pela Tabela 4.5. Já para a estimação através do produto dos coeficientes é possível perceber que a estimação do efeito direto e efeito total foram estimadas erroneamente por causa do termo de interação adicionado ao modelo. O efeito direto modelado por desfechos potenciais foi significativo no modelo, ou seja, a chance de nascimento com baixo peso em crianças expostas a mães fumantes é 2.86 vezes a chance de crianças não expostas.

A Tabela 4.6 e a Tabela 4.7 trazem a comparação dos dois métodos através da modelagem de desfechos contínuos e mediadores binários, considerando a modelagem sem e com interação de exposição-mediador.

Tabela 4.6: Modelos com desfecho contínuo e mediador binário - sem interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Efeito direto	- 251.6	[- 307.4; - 195.6]	- 251.6	[- 309.6; - 194.4]
Efeito indireto	- 5.3	[- 24.4; 13.7]	- 5.4	[-28.3; 17.5]
Efeito total	- 256.9	[- 316.4; - 197.3]	- 257.0	[- 314.0; - 200.0]

Diferentemente dos outros modelos vistos anteriormente, para o caso com desfecho contínuo e mediador binário dado pela Tabela 4.6, somente o efeito natural nas duas abordagens se equipara quando não há efeito de interação. O efeito indireto mesmo sem o termo de interação não traz os mesmos resultados do que o método do produto dos coeficientes (ver Seção 3.3.4).

Tabela 4.7: Modelos com desfecho contínuo e mediador binário - com interação

	Produto dos Coeficientes		Desfechos Potenciais	
	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%
Efeito direto	- 247.7	[- 304.7; - 190.7]	- 258.2	[- 298.8; - 195.1]
Efeito indireto	- 71.0	[- 301.5; 159.5]	- 6.1	[- 25.9; 15.2]
Efeito total	- 318.7	[- 556.8; - 80.6]	- 264.3	[- 322.9; - 205.6]

Pela Tabela 4.7 percebe-se que o efeito indireto para o caso de produto dos coeficientes teve uma diminuição considerável em comparação com a estimativa por desfechos potenciais e também pela estimativa sem interação vista na Tabela 4.6, mesmo não sendo significativo em nenhum dos modelos.

Para as estimativas através de desfechos potenciais, o efeito direto e o efeito total foram significativos no modelo. O efeito total sugere que de maneira geral o fato da gestante ser fumante é uma das causas da diminuição, em média, de 264.3 gramas da criança ao nascer. Já o efeito direto sugere que o fato da mãe ser fumante influencia diretamente na diminuição, em média, de 258.2 gramas do recém nascido.

Destaca-se também que o exemplo é apenas ilustrativo para mostrar a diferença dos métodos propostos sobre diferentes enfoques aplicados a este conjunto de dados, mas as técnicas aqui utilizadas podem ser generalizadas para diferentes áreas e contextos.

5 Conclusão

Este trabalho apresentou dois diferentes métodos para a análise de mediação: a abordagem tradicional através do produto dos coeficientes e a abordagem através de desfechos potenciais, com enfoque na aplicação em um contexto epidemiológico. Por mais que o exemplo dos métodos tenha sido da área da saúde, a análise de mediação é muito útil e poderosa para situações em que há interesse em investigar mecanismos causais de diferentes áreas do conhecimento.

O estudo da análise de mediação possui extensa literatura e ao longo da pesquisa realizada para a criação deste trabalho optou-se por descrever e comparar dois métodos importantes para a análise de mediação, e assim destaca-se que os temas aqui discutidos são introdutórios e as referências utilizadas no texto podem trazer mais detalhes caso haja o interesse do leitor.

Por meio da ilustração dos dois métodos foi possível perceber que a abordagem do produto dos coeficientes e a de desfechos potenciais coincidirá em alguns cenários. Quando houver a modelagem através de modelos lineares ou regressão logística os dois métodos serão iguais se não existir interação exposição-mediador. É possível verificar alguns pontos para determinar qual o melhor método avaliando cada situação:

1. Se não houver interação exposição-mediador: os dois métodos serão equivalentes (desde que as suposições sejam atendidas).
2. Se não houver certeza sobre a presença de interação: sugere-se a modelagem para os dois casos e verificar se há mudança nas estimativas dos modelos. Se não parece haver uma mudança na magnitude das estimativas dos parâmetros quando a interação $X - M$ é modelada, pode ser melhor optar pela abordagem mais simples (método da Diferença ou Produto dos Coeficientes).
3. Se não houver certeza sobre as suposições de confundimento não medido (suposição de ignorabilidade): é possível limitar o confundimento não medido durante a fase de planejamento do estudo, considerando os possíveis caminhos

causais que há interesse e coletando dados sobre os confundidores $X - Y$, $M - Y$ e $X - M$.

4. Se houver interação exposição-mediador: ainda é possível utilizar o método do produto dos coeficientes para detectar presença ou ausência de mediação, mas a estimação dos efeitos direto e indireto será viesada.

Este trabalho foi pensado para abordar o tema de mediação em seu contexto simples e salientar seus principais usos e técnicas para a análise de dados. Entretanto, há diversas novas metodologias aplicáveis em diferentes contextos que podem ser estudadas como temas de futuros trabalhos, incluindo o estudo de mediação através de múltiplos mediadores e modelos estruturais marginais, através dos algoritmos *G-computation* e *Inverse Probability Weighting*.

Referências

- BARON, R. M.; KENNY, D. A. The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, American Psychological Association, v. 51, n. 6, p. 1173, 1986.
- DANIEL, R. et al. Causal mediation analysis with multiple mediators. *Biometrics*, Wiley Online Library, v. 71, n. 1, p. 1–14, 2015.
- GASKELL, A. L.; SLEIGH, J. W. An introduction to causal diagrams for anesthesiology research. *Anesthesiology*, Wolters Kluwer, v. 132, n. 5, p. 951–967, 2020.
- GREENLAND, S.; PEARL, J.; ROBINS, J. M. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*, JSTOR, p. 37–48, 1999.
- HAFEMAN, D. M.; SCHWARTZ, S. Opening the black box: a motivation for the assessment of mediation. *International Journal of Epidemiology*, Oxford University Press, v. 38, n. 3, p. 838–845, 2009.
- HERNÁN, M. A.; ROBINS, J. M. *Causal inference: what if*. Boca Raton: CRC Press, 2020.
- HOLLAND, P. W. Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association*, Taylor & Francis, v. 81, n. 396, p. 945–960, 1986.
- LUCAS, R. M.; HARRIS, R. M. R. On the nature of evidence and ‘proving’ causality: smoking and lung cancer vs. sun exposure, vitamin d and multiple sclerosis. *International journal of environmental research and public health*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 15, n. 8, p. 1726, 2018.
- MACKINNON, D. P. *Introduction to statistical mediation analysis*. New York: Taylor Francis, 2008.
- MACKINNON, D. P.; FAIRCHILD, A. J.; FRITZ, M. S. Mediation analysis. *Annu. Rev. Psychol.*, Annual Reviews, v. 58, p. 593–614, 2007.
- NOLAN, D.; SPEED, T. P. *Stat labs: Mathematical statistics through applications*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2001.
- OMS. *CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. [S.l.]: Organização Mundial da Saúde, 1997. v. 1.

- PEARL, J. Direct and indirect effects. Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Francisco, CA, USA, p. 411–420, 2001.
- PORTA, M. *A dictionary of epidemiology*. 6th. ed. New York: Oxford University Press, 2014.
- PREACHER, K. J.; HAYES, A. F. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior research methods*, Springer, v. 40, n. 3, p. 879–891, 2008.
- ROBINS, J. M.; GREENLAND, S. Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*, JSTOR, p. 143–155, 1992.
- ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. *Modern epidemiology*. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- RUBIN, D. B. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of educational Psychology*, American Psychological Association, v. 66, n. 5, p. 688, 1974.
- SOBEL, M. E. Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. *Sociological Methodology*, JSTOR, v. 13, p. 290–312, 1982.
- VANDERWEELE, T. *Explanation in causal inference: methods for mediation and interaction*. New York: Oxford University Press, 2015.
- VANDERWEELE, T. J. A three-way decomposition of a total effect into direct, indirect, and interactive effects. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, NIH Public Access, v. 24, n. 2, p. 224, 2013.
- VANDERWEELE, T. J. Mediation analysis: a practitioner’s guide. *Annual Review of Public Health*, Annual Reviews, v. 37, p. 17–32, 2016.
- VANDERWEELE, T. J.; VANSTEELANDT, S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Statistics and its Interface*, International Press of Boston, v. 2, n. 4, p. 457–468, 2009.
- VANDERWEELE, T. J.; VANSTEELANDT, S. Odds ratios for mediation analysis for a dichotomous outcome. *American Journal of Epidemiology*, Oxford University Press, v. 172, n. 12, p. 1339–1348, 2010.
- VANDERWEELE, T. J.; VANSTEELANDT, S.; ROBINS, J. M. Effect decomposition in the presence of an exposure-induced mediator-outcome confounder. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, NIH Public Access, v. 25, n. 2, p. 300, 2014.
- VARIAN, H. R. Causal inference in economics and marketing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 113, n. 27, p. 7310–7315, 2016.
- WRIGHT, S. The relative importance of heredity and environment in determining the piebald pattern of guinea-pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, National Academy of Sciences, v. 6, n. 6, p. 320, 1920.

YERUSHALMY, J. The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy—implications as to the problem of inferring causation from observed associations. *International Journal of Epidemiology*, Oxford University Press, v. 43, n. 5, p. 1355–1366, 1971.

YU, Q.; FAN, Y.; WU, X. General multiple mediation analysis with an application to explore racial disparities in breast cancer survival. *J Biom Biostat*, v. 5, n. 2, p. 1–9, 2014.

Apêndice

A Erro padrão para desfecho e mediador contínuos

Serão apresentados agora os erros padrão para as principais modelagens descritas nas seções anteriores. Assim, o erro padrão para os efeitos naturais direto e indireto para a configuração do modelo com desfechos e mediadores contínuos (dado na Seção 3.3.1) é:

$$\sqrt{\Gamma\Sigma\Gamma'} |x - x^*|$$

em que

$$\Sigma \equiv \begin{pmatrix} \Sigma_\beta & 0 \\ 0 & \Sigma_\theta \end{pmatrix}$$

onde Σ_β e Σ_θ são as matrizes de covariância dos estimadores $\hat{\beta}$ e $\hat{\theta}$, dados por $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2)'$ e $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2)'$. Para o efeito natural direto, $\Sigma = (\theta_3, \theta_3x^*, \theta_3C', 0, 1, 0, \beta_0 + \beta_1x^* + \beta_2C, 0')$. Já para o efeito natural indireto $\Sigma = (0, \theta_2 + \theta_3x, 0', 0, 0, \beta_1, \beta_1x, 0')$, em que $0'$ denota um vetor linha de dimensão C, contendo somente zeros.

B Erro padrão para desfecho binário e mediador contínuo

O erro padrão os efeitos naturais direto e indireto para a configuração do modelo com desfechos binários e mediadores contínuos (dado na Seção 3.3.2) é:

$$\sqrt{\Gamma\Sigma\Gamma'} |x - x^*|$$

em que

$$\Sigma \equiv \begin{pmatrix} \Sigma_\beta & 0 & 0 \\ 0 & \Sigma_\theta & 0 \\ 0 & 0 & \Sigma_{\sigma^2} \end{pmatrix}$$

onde Σ_β , Σ_θ e Σ_{σ^2} são as matrizes de covariância dos estimadores $\hat{\beta}$, $\hat{\theta}$ e $\hat{\sigma}^2$, dados por $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2)'$ e $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4)'$. Para a razão de chances do log do efeito natural direto, $\Sigma = (\theta_3, \theta_3 x^*, \theta_3 c', 0, 1, \theta_3 \sigma^2, \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c, \theta_2 \sigma^2 + \theta_3 \sigma^2 (x + x^*), 0', \theta_3 \theta_2 + 0.5 \theta_3^2 (x + x^2))$ e para o efeito natural indireto é denotado por $\Sigma = (0, \theta_2 + \theta_3 x, 0', 0, 0, \beta_1, \beta_1 x, 0', 0)$, em que $0'$ denota um vetor linha de dimensão c , contendo somente zeros.

C Erro padrão para desfecho contínuo e mediador binário

O erro padrão para o efeito natural direto para a configuração do modelo com desfechos contínuos e mediadores binários (dado na Seção 3.3.4) é:

$$\sqrt{\Gamma \Sigma \Gamma'} |x - x^*|$$

em que

$$\Sigma \equiv \begin{pmatrix} \Sigma_\beta & 0 & 0 \\ 0 & \Sigma_\theta & 0 \end{pmatrix}$$

onde Σ_β e Σ_θ são as matrizes de covariância dos estimadores $\hat{\beta}$ e $\hat{\theta}$, dados por $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2)'$ e $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4)'$. Para o efeito natural direto, $\Sigma = (d_1, d_2, d_3, d_4, d_5, d_6, d_7, d_8)$, onde

$$d_1 = \frac{\theta_3 \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] (1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]) - \theta_3 \left\{ \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] \right\}^2}{(1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c])^2}$$

$$d_2 = \frac{\theta_3 x^* \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] (1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]) - \left\{ \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] \right\}^2}{(1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c])^2}$$

$$d_3 = \frac{\theta_3 c' \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] (1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]) - \left\{ \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c] \right\}^2}{(1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c])^2}$$

$$d_4 = 0$$

$$d_5 = 1$$

$$d_6 = 0$$

$$d_7 = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]}$$

$$d_8 = 0'$$

Já o erro padrão do efeito indireto natural é dado por:

$$\sqrt{\Gamma \Sigma \Gamma'}$$

Considere também que

$$Q = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c] \{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c]\} - \{\exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c]\}^2}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c]\}^2}$$

$$B = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c] \{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]\} - \{\exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]\}^2}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]\}^2}$$

$$K = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c]}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta'_2 c]\}}$$

$$D = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta'_2 c]\}}$$

em que $\Sigma = (d_1, d_2, d_3, d_4, d_5, d_6, d_7, d_8)$, onde

$$d_1 = \{\theta_2 + \theta_3 x\} [Q - B]$$

$$d_2 = \{\theta_2 + \theta_3 x\} [xQ - x^* B]$$

$$d_3 = \{\theta_2 + \theta_3 x\} c' [Q - B]$$

$$d_4 = 0$$

$$d_5 = 0$$

$$d_6 = K - D$$

$$d_7 = x[K - D]$$

$$d_8 = 0'$$

Também há o caso em que tem-se o modelo com desfecho e mediadores binários (dado na Seção 3.3.4), assim temos o erro padrão para o efeito natural direto sendo

$$\sqrt{\Gamma\Sigma\Gamma'}$$

em que

$$\Sigma \equiv \begin{pmatrix} \Sigma_\beta & 0 \\ 0 & \Sigma_\theta \end{pmatrix}$$

onde Σ_β e Σ_θ são as matrizes de covariância dos estimadores $\hat{\beta}$ e $\hat{\theta}$, dados por $\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2)'$ e $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4)'$. Para o log do efeito natural direto, considere

$$Q = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]\}}$$

$$B = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 x^* + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 x^* + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]\}}$$

e assim

$$d_1 = Q - B$$

$$d_2 = x^*(Q - B)$$

$$d_3 = c'(Q - B)$$

$$d_4 = 0$$

$$d_5 = (x - x^*)$$

$$d_6 = Q - B$$

$$d_7 = xQ - x^*B$$

$$d_8 = 0'$$

Considere também o log do efeito natural indireto dado por $\Sigma = (d_1, d_2, d_3, d_4, d_5, d_6, d_7, d_8)$, em que são representados por

$$Q = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x + \beta_2' c]\}}$$

$$B = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 x + \beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]\}}$$

$$K = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2' c]\}}$$

$$D = \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]}{\{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 x^* + \beta_2' c]\}}$$

em que

$$d_1 = (D + Q) - (K + B)$$

$$d_2 = x^*[D - B] + x[Q - K]$$

$$d_3 = c'[(D + Q) - (K + B)]$$

$$d_4 = 0$$

$$d_5 = 0$$

$$d_6 = Q - B$$

$$d_7 = x[Q - B]$$

$$d_8 = 0'$$

D Código em R do exemplo empírico

Produto dos coeficientes - Desfecho e mediador contínuos (sem interação):

```
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
# Efeito indireto
```

```
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
```

```
# Efeito direto
```

```
d.eff = eq1$coef[2]
```

```
# Efeito total
```

```
tot.eff = i.eff + d.eff
```

```
# Bootstrap - IC para EI
```

```
boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4
```

```
parallel = "multicore")
```

```
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)
```

```
bootIndirect = function(data, index)
```

```
{
```

```
bootdata = data[index,]
```

```
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
```

```
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
```

```
return(c*b)
```

```
}
```

```
# Bootstrap - IC para ED
```

```

boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)

bootDirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
return(b)
}

# Bootstrap - IC para ET

boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)

bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq2)["smoke"])
ind = c*b
dir = b
return(ind+dir)
}

```

Desfechos potenciais - Desfecho e mediador contínuos (sem interação):

```

model_outcome = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity
+ height + weight, data = dados)
model_mediator = lm(gestation ~ smoke + age + parity
+ height + weight, data = dados)

med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "gestation")

```

```
summary(med)
```

Produto dos coeficientes - Desfecho e mediador contínuos (com interação):

```
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
```

```
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
# Efeito indireto
```

```
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
```

```
# Efeito direto
```

```
d.eff = eq1$coef[2]
```

```
# Efeito total
```

```
tot.eff = i.eff + d.eff
```

```
# Bootstrap - IC para EI
```

```
boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4
```

```
parallel = "multicore")
```

```
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)
```

```
bootIndirect = function(data, index)
```

```
{
```

```
bootdata = data[index,]
```

```
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
```

```
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
```

```
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
```

```
return(c*b)
```

```
}
```

```
# Bootstrap - IC para ED
```

```
boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4
```

```
parallel = "multicore")
```

```
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)
```

```
bootDirect = function(data, index)
```

```
{
```

```
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
return(b)
}
```

Bootstrap - IC para ET

```
boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)
```

```
bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
ind = c*b
dir = b
return(ind+dir)
}
```

Desfechos potenciais - Desfecho e mediador contínuos (com interação):

```
model_outcome = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation +
age + parity + height + weight, data = dados)
model_mediator = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
```

```
med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "gestation")
summary(med)
```

Produto dos coeficientes - Desfecho binário e mediador contínuo (sem interação):

```
eq1 = glm(baixo.peso ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)
```

```
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
```

```

+ weight, data = dados)

# Efeito indireto
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
# Efeito direto
d.eff = eq1$coef[2]
# Efeito total
tot.eff = i.eff * d.eff

# Bootstrap - IC para EI

boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)

bootIndirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
return(c*b)
}

# Bootstrap - IC para ED

boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)

bootDirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
return(b)
}

```



```
# Bootstrap - IC para ET

boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)

bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
ind = c*b
dir = b
return(ind*dir)
}
```

Desfechos potenciais - Desfecho binário e mediador contínuo (sem interação):

```
model_outcome = lm(baixo.peso ~ smoke + gestation + age + parity
+ height + weight, family = binomial, data = dados)
model_mediator = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)

med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "gestation")
summary(med)
```

Produto dos coeficientes - Desfecho binário e mediador contínuo (com interação):

```
eq1 = glm(baixo.peso ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, family = binomial, data = dados)

eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)

# Efeito indireto
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
# Efeito direto
d.eff = eq1$coef[2]
```

```
# Efeito total
tot.eff = i.eff * d.eff

# Bootstrap - IC para EI

boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)

bootIndirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
return(c*b)
}

# Bootstrap - IC para ED

boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)

bootDirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
return(b)
}

# Bootstrap - IC para ET

boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)
```

```

bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + gestation + smoke*gestation + age
+ parity + height + weight, data = dados)
b = as.numeric(coef(eq1)["gestation"])
eq2 = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
ind = c*b
dir = b
return(ind*dir)
}

```

Desfechos potenciais - Desfecho binário e mediador contínuo (com interação):

```

model_outcome = lm(baixo.peso ~ smoke + gestation
+ smoke*gestation + age + parity + height + weight,
family = binomial, data = dados)
model_mediator = lm(gestation ~ smoke + age + parity + height
+ weight, data = dados)

med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "gestation")
summary(med)

```

Produto dos coeficientes - Desfecho contínuo e mediador binário (sem interação):

```

eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + age + parity + height
+ weight, data = dados)

eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)

# Efeito indireto
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
# Efeito direto
d.eff = eq1$coef[2]
# Efeito total
tot.eff = i.eff + d.eff

# Bootstrap - IC para EI

```

```

boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)

bootIndirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)
c = as.factor(coef(eq2)["smoke"])
return(c*b)
}

# Bootstrap - IC para ED

boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)

bootDirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + age + parity + height
+ weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
return(b)
}

# Bootstrap - IC para ET

boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)

bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + age + parity + height

```

```

+ weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
ind = c*b
dir = b
return(ind+dir)
}

```

Desfechos potenciais - Desfecho contínuo e mediador binário (sem interação):

```

model_outcome = lm(bwt ~ smoke + prem + age + parity + height
+ weight, data = dados)
model_mediator = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)

med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "prem")
summary(med)

```

Produto dos coeficientes - Desfecho contínuo e mediador binário (com interação):

```

eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + smoke*prem + age + parity
+ height + weight, data = dados)

eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)

# Efeito indireto
i.eff = eq2$coef[2] * eq1$coef[3]
# Efeito direto
d.eff = eq1$coef[2]
# Efeito total
tot.eff = i.eff + d.eff

# Bootstrap - IC para EI

boot_ci1 = boot(dados, bootIndirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci1, type = "norm", index = 1)

bootIndirect = function(data, index)
{

```

```

bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + smoke*prem + age + parity
+ height + weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
return(c*b)
}

# Bootstrap - IC para ED

boot_ci2 = boot(dados, bootDirect, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci2, type = "norm", index = 1)

bootDirect = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + smoke*prem + age + parity
+ height + weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
return(b)
}

# Bootstrap - IC para ET

boot_ci3 = boot(dados, bootTotal, 10000, ncpus = 4,
parallel = "multicore")
boot.ci(boot_ci3, type = "norm", index = 1)

bootTotal = function(data, index)
{
bootdata = data[index,]
eq1 = lm(bwt ~ smoke + prem + smoke*prem + age + parity
+ height + weight, data = dados)
b = as.factor(coef(eq1)["prem"])
eq2 = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)
c = as.factor(coef(eq3)["smoke"])
ind = c*b
}

```

```
dir = b
return(ind+dir)
}
```

Desfechos potenciais - Desfecho contínuo e mediador binário (com interação):

```
model_outcome = lm(bwt ~ smoke + prem + smoke*prem + age
+ parity + height + weight, data = dados)
model_mediator = glm(prem ~ smoke + age + parity + height
+ weight, family = binomial, data = dados)

med = mediate(model_mediator, model_outcome, sims = 10000,
boot = T, treat = "smoke", mediator = "prem")
summary(med)
```

Glossário

Esta seção terá o foco em apresentar termos muito utilizados no contexto de análise de mediação e seus significados.

As definições dos termos aqui presentes podem ser consultados no livro *A dictionary of Epidemiology* (PORTA, 2014).

- **Desfecho:** Todos os resultados possíveis que podem decorrer da exposição a um fator causal ou de intervenções preventivas ou terapêuticas.
- **Exposição:** O fator que precede o desfecho, é condicionado ao contato/exposição com a causa ou possuir características de determinado problema de saúde. As definições de exposição podem incluir variáveis dicotômicas simples (por exemplo, sempre exposto vs. nunca exposto) ou ser mais detalhadas, incluindo estimativas de duração, janelas de exposição (por exemplo, exposição atual vs. passada) ou dosagem (por exemplo, dosagem atual, dosagem cumulativa ao longo do tempo).

Também chamado de fator de estudo, variável preditora ou variável independente.

- **Variável de tratamento:** Em um experimento, o fator é uma variável explicativa manipulada pelo pesquisador. Cada fator tem dois ou mais níveis, ou seja, há diferentes valores do fator. As combinações dos níveis do fator são chamadas de tratamentos.
- **Confundimento:** É a distorção do efeito da exposição sobre o desfecho devido à associação da exposição com outros fatores na ocorrência do desfecho. A confusão ocorre quando toda ou parte da associação entre a exposição e o desfecho é de fato contabilizado por outras variáveis que afetam o desfecho e não são afetados pela exposição.

No contexto de desfechos potenciais, essa condição é equivalente a violação de ignorabilidade.