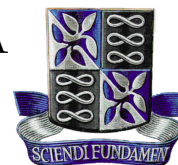




UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
INSTITUTO DE MATEMÁTICA E ESTATÍSTICA - IME
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA - PGMAT
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO



IDENTIFICAÇÃO DO EFEITO CAUSAL NO MODELO DE MEDIAÇÃO COM VARIÁVEIS LATENTES

MICHELLE PEREIRA VALE DOS PASSOS

Área de Concentração: ESTATÍSTICA

Salvador - Bahia

MAIO DE 2024

IDENTIFICAÇÃO DO EFEITO CAUSAL NO MODELO DE MEDIAÇÃO COM VARIÁVEIS LATENTES

MICHELLE PEREIRA VALE DOS PASSOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Colegiado da Pós-Graduação em Matemática da Universidade Federal da Bahia (UFBa), como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Matemática. Área de concentração: Estatística.

Orientadora: Profa. Dra. Leila Denise A. F. Amorim

Co-orientador: Prof. Dr. Marcelo Magalhães Taddeo

Salvador - Bahia

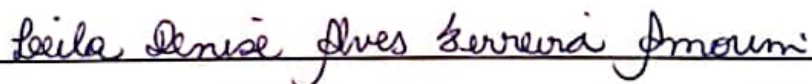
Maio de 2024

Identificação do Efeito Causal no Modelo de Mediação com Variáveis Latentes

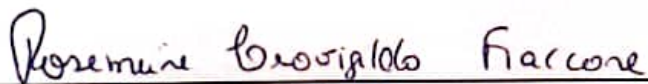
Michelle Pereira Vale dos Passos

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Curso de Pós-graduação em Matemática da
Universidade Federal da Bahia, como
requisito parcial para obtenção do Título
de Mestre em Matemática.

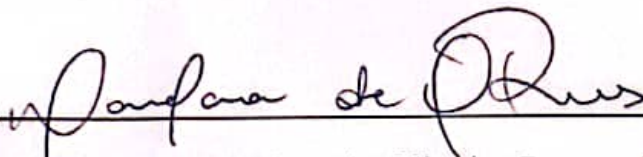
Banca examinadora



Profa. Dra. Leila Denise Alves Ferreira Amorim (IME-UFBA)



Profa. Dra. Rosemeire Leovigildo Fiaccone (IME-UFBA)



Profa. Dra. Dandara de Oliveira Ramos (ISC-UFBA)

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI – UFBA.

P289 Passos, Michelle Pereira Vale dos

Identificação do efeito causal no modelo de mediação com
variáveis latentes. / Michelle Pereira Vale dos Passos. –
Salvador, 2024.

162 f.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leila Denise Alves Ferreira Amorim
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Magalhães Taddeo

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia,
Instituto de Matemática e Estatística, 2024.

1. Estatística. 2. Mediação. 3. Modelos Marginais
Estruturais. I. Amorim, Leila Denise Alves Ferreira. II. Taddeo,
Marcelo Magalhães. III. Universidade Federal da Bahia. IV.
Título.

CDU 519

Aos que buscam conhecimento e progresso.

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que contribuíram para a realização desta dissertação.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me conceder força e determinação durante toda essa jornada acadêmica.

À minha família, meu porto seguro e fonte inesgotável de amor e apoio. Sem o suporte de vocês, esta conquista não teria sido possível. Agradeço especialmente à minha mãe Mércia Rosa, por seu constante incentivo e sacrifícios em prol da minha educação.

Aos meus amigos, verdadeiros companheiros de jornada, agradeço por estarem sempre ao meu lado, compartilhando risos, conselhos e experiências. Suas palavras de encorajamento e amizade foram um alento nos momentos difíceis. Em particular, gostaria de agradecer a Hugo Oliveira, José Santana, Melyssa Cardim, Natália Souza e Renan Bispo. Em especial, gostaria de honrar a memória de Rodrigo Ramos, um querido amigo cuja partida prematura nos entristece profundamente. Seu sorriso será eternamente lembrado em nossas memórias.

À minha orientadora, Leila Amorim, e ao meu coorientador, Marcelo Taddeo, expressei minha profunda gratidão pela orientação sábia, apoio acadêmico e incentivo ao longo deste trabalho. Suas orientações foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Gostaria também de agradecer a Rosana Aquino pela orientação e concessão dos dados provenientes do projeto Promovendo Saúde na Escola (PROSE). Sua colaboração foi fundamental para enriquecer este estudo.

Ao Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS), expressei minha gratidão pelo apoio e pela disponibilização dos dados referentes à Pesquisa de Informações Básicas Municipais (MUNIC) e ao Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-2011). Sua contribuição foi essencial para a realização desta pesquisa.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para este trabalho, direta ou indiretamente. Espero que os resultados desta dissertação possam contribuir de maneira significativa para o avanço do conhecimento em nossa área de estudo.

*“A ciência é uma aventura
maravilhosa; ela nunca deixa de nos
surpreender.”
Ray Bradbury*

Resumo

A análise de mediação causal baseada em respostas potenciais (contrafactuais) tem sido amplamente utilizada na decomposição do efeito causal de uma intervenção sobre desfechos de aplicações em diversas áreas do conhecimento, ressaltando-se a epidemiologia e as ciências sociais. Os métodos mais conhecidos são descritos em termos de variáveis contínuas, especialmente modelos lineares (para ambos o mediador e o desfecho) e em situações em que as variáveis são mensuradas sem erro. Em alguns casos, no entanto, o mediador e/ou o desfecho podem ser variáveis não observadas diretamente, mas potencialmente caracterizadas via modelos de classes latentes. Portanto, na medida em que os modelos de mediação causal com variáveis latentes passam a ser disseminados na literatura, é necessária a formalização das condições de identificação causal dos efeitos naturais direto e indireto para que seja feita a interpretação causal dos estimadores e sua estimação ocorra sem viés. Neste contexto, esta dissertação objetiva avaliar o comportamento dos estimadores dos efeitos direto e indireto sob os critérios de identificação causal em modelos que incorporam variáveis latentes categóricas, via análise de classes latentes (LCA), em situações que podem envolver mediador e/ou desfechos latentes. As metodologias para estimação do efeito natural indireto (NIE) e do efeito natural direto (NDE) são estendidas para situações em que as variáveis latentes categóricas possuem mais de duas classes. Além disso, propõe-se alternativamente a inclusão de escores de propensão em modelos marginais estruturais com variáveis latentes. Estudos de simulação Monte Carlo foram conduzidos para avaliar propriedades dos métodos propostos em amostras finitas, considerando-se diferentes cenários de violação das suposições de identificação causal. Todas as metodologias para estimação do NIE e NDE em situações que envolvem variáveis latentes categóricas são ilustradas pela análise de dados reais para avaliar os efeitos: (i) de uma intervenção de promoção à saúde intersetorial, relacionada com dieta e padrões de atividade física na obesidade, tendo como mediador o estilo de vida, em adolescentes matriculados em escolas da rede pública no interior da Bahia; e (ii) da gestão municipal de saúde na qualidade do cuidado infantil de equipes da atenção primária à saúde (APS), que é mediado pela qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS. Os resultados obtidos destacam a importância dos critérios de identificação causal para vi-

abilizar a interpretação causal dos efeitos mediados, fornecendo *insights* valiosos para o avanço do conhecimento. Além disso, apontam para possíveis direções futuras de pesquisa e ressaltam a importância do rigor metodológico na estimação e identificação dos efeitos causais mediados.

Palavras-chave: Inferência Causal, Análise de Classes Latentes, Efeito Natural Indireto, Mediação Causal, Modelos Marginais Estruturais.

Abstract

Causal mediation analysis, which is based on potential responses (counterfactuals), is a commonly used method for decomposing the causal effect of an intervention on an outcome in several applications. This method is widely used in various areas of knowledge, particularly in epidemiology and social sciences. The most well-known methods are described in terms of continuous variables, especially linear models, and are used in situations where the variables are measured without error. In certain scenarios, however, the mediator and/or outcome may not be directly observed but can be potentially defined through latent class models. The goal of this dissertation is to assess how estimates of natural direct and indirect effects behave under the identification criteria used in the causal mediation models that involve categorical latent variables, using latent class analysis **LCA**, in situations that may include a latent mediator and/or outcome. The methods for computing the natural indirect effect **(NIE)** and the natural direct effect **(NDE)** are expanded to situations where the categorical latent variables have more than two classes. We also propose the use of propensity scores in structural marginal models with latent variables. To evaluate the effectiveness of our proposed methods, Monte Carlo simulation studies were conducted under different scenarios of violation of causal identification assumptions. We illustrate all methodologies for estimating the **(NIE)** and **(NDE)** in situations involving categorical latent variables through the analysis of real data. Our analysis evaluates the effects of an intersectoral health promotion intervention, related to diet and physical activity patterns, on obesity in adolescents, where lifestyle is the mediator. We also evaluate the impact of the municipal health management on the quality of child care by primary health care **(PHC)** teams, which is mediated by the quality of planning and organization of **(PHC)** services. The obtained results emphasize the significance of causal identification criteria to allow for the causal interpretation of mediated effects, which can provide valuable insights to advance knowledge. Additionally, the findings suggest potential areas for future research and underscore the importance of methodological rigor in estimating and identifying mediated causal effects.

Key words: Causal Inference, Latent Class Analysis, Indirect Natural Effect, Causal Mediation, Structural Marginal Models.

Sumário

1	Introdução	21
2	Inferência Causal	24
2.1	Escores de Propensão	27
2.2	Mediação Causal	31
2.2.1	Modelos Estruturais Marginais na Análise de Mediação	36
3	Modelagem com Variáveis Latentes Categóricas	40
3.1	O Modelo de Classes Latentes	41
3.2	Inferência Causal com Variáveis Latentes Categóricas	47
3.2.1	Análise de Classes Latentes Ponderada	48
3.3	Mediação Causal com Variáveis Latentes Categóricas	49
3.3.1	Mediação Causal com Variáveis Latentes Categóricas com Mais de	
	Duas Classes	53
3.4	Propostas Metodológicas para Uso de Escores de Propensão na Mediação	
	Causal com Variáveis Latentes Categóricas	55
4	Identificação do Efeito Causal	58
4.1	Grafos Causais	59
4.2	Respostas Potenciais em Inferência Causal	60
4.3	Mediação Causal	63
4.3.1	Mediação Causal com Variáveis Latentes	67
5	Estudos de Simulação	72
5.1	Simulação 1: Métodos para variáveis latentes com duas classes	73
5.1.1	Mediador e Desfecho Latentes	75
5.1.2	Apenas Mediador Latente	76
5.1.3	Apenas Desfecho Latente	77
5.2	Simulação 2: Métodos para variáveis latentes com duas classes e má espe-	
	cificação	78

5.3	Simulação 3: Métodos para variáveis latentes com mais de duas classes	81
5.4	Simulação 4: Métodos com escores de propensão	82
5.5	Critérios para Avaliação de Desempenho dos Estimadores	85
5.6	Resultados dos Estudos de Simulação	86
6	Aplicações	98
6.1	Gestão Municipal de Saúde na Qualidade do Cuidado Infantil de Equipes da Atenção Primária à Saúde	99
6.2	Intervenção de Promoção à Saúde Intersetorial em Adolescentes da Rede Pública no Interior da Bahia	107
7	Considerações Finais	117
A	Modelos de Mediação para Variáveis Contínuas e/ou Binárias	120
A.1	Mediador contínuo e desfecho binário	120
A.2	Mediador binário e desfecho contínuo	121
A.3	Mediador binário e desfecho binário	122
B	Método Delta para Obtenção dos Erros Padrão do NIE na escala da razão de chances	124
B.1	Suposição de Eventos Raros	124
B.2	Ausência de Suposição de Eventos Raros	126
C	Probabilidades Condicionais dos Estudos de Simulação	130
D	Sintaxe Computacional dos Modelos no Mplus	133
D.1	Mediador e Desfecho Latentes	133
D.2	Mediador Latente	138
D.3	Desfecho Latente	141
E	Resultados Adicionais das Simulações	144
F	Definição dos indicadores dos estudos epidemiológicos	155

Lista de Figuras

2.1	Diagrama das relações em um modelo de mediação simples.	31
3.1	Diagramas de caminhos para ilustrar (a) Análise de Classes Latentes; (b) Análise de Classes Latentes com Covariáveis; e (c) Modelo com Respostas Distais.	46
3.2	Diagrama das relações em um modelo simples de mediação latente (adaptado de Hsiao et al, 2021).	50
3.3	Diagrama das relações em um modelo de mediação latente com um conjunto de confundidores L (adaptado de Lange et al, 2012).	56
4.1	Diagrama com violação da identificação da mediação causal: existência de confundidor não mensurado.	67
4.2	Diagrama com violação da identificação da mediação causal: Indicador de variável latente conectada com exposição ou desfecho.	68
4.3	Diagrama com violação da identificação da mediação causal: Indicadores de Variáveis Latentes em um Modelo de Mediação.	69
5.1	Árvore de Decisão: Cenários especificados nos estudos de simulação com variáveis latentes com duas classes (Seções 5.1 e 5.2).	74
5.2	Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho e mediador latentes.	76
5.3	Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho observado e mediador latente.	77
5.4	Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho latente e mediador observado.	78
5.5	Cenários com má especificação do modelo ajustado nos estudos de simulação com desfecho latente binário e incorporação de interação entre exposição e mediador.	80
5.6	Árvore de Decisão: Cenários especificados nos estudos de simulação para avaliação dos métodos com escores de propensão incluindo variáveis latentes com duas classes.	83

5.7	Probabilidade de cobertura percentual (CP%) para cenários com 6 indicadores, entropia boa e sem má especificação: Comparação de métodos segundo a suposição de eventos raros para estimação do efeito natural indireto.	88
5.8	Viés Relativo% ($ VR\% $) para os cenários com 6 indicadores, entropia boa e sem má especificação: Comparação de métodos segundo a suposição de eventos raros para estimação do efeito natural indireto.	89
5.9	Viés Relativo Percentual (VR%) para o método BCH no modelo para desfecho latente: avaliando efeito da má especificação e do número de indicadores (n=1000).	89
5.10	Efeito da má especificação do modelo para mediador latente, usando método BCH, na estimação da variância do NIE (n=1000 e entropia boa).	90
5.11	Efeito da má especificação do modelo para mediador e desfecho latentes, usando método BCH, entropia boa e 6 indicadores, segundo o erro quadrático médio.	91
5.12	Viés Relativo Percentual (VR%) para o método BCH no modelo para desfecho latente com interação entre exposição e mediador: avaliando efeito da má especificação segundo magnitude do coeficiente da interação (n=1000).	92
5.13	Efeito da má especificação, tamanho amostral e do tipo de ponderação no viés relativo do estimador do efeito natural indireto para modelos com o desfecho latente com uso de método com escores de propensão, 6 indicadores e entropia boa.	96
5.14	Impacto da entropia do modelo de mensuração para mediador latente e do tamanho amostral na estimação do NIE com métodos usando escores de propensão com 6 confundidores.	97
6.1	Modelo teórico do efeito da gestão municipal na qualidade do cuidado infantil por equipes da APS no Brasil.	100
6.2	Diagrama das relações em um modelo de mediação com mediador e desfecho latentes.	104
6.3	Modelo teórico para o efeito da intervenção do Estudo Prose no estado nutricional, mediado pelo construto estilo de vida, em escolares da Bahia, 2013.	108
6.4	Diagrama das relações para análise de mediação, com mediador estilo de vida latente, na avaliação do efeito causal da intervenção PROSE no estado antropométrico de estudantes.	111
6.5	Densidades dos escores de propensão, segundo os grupos de tratamento.	113

6.6	Boxplots dos pesos (estabilizados w_i e não estabilizados w_s) segundo os grupos de tratamento.	115
-----	--	-----

Lista de Tabelas

2.1	Suposições básicas para identificabilidade do efeito causal.	27
2.2	Suposições para identificação do efeito causal usando escores de propensão em estudos observacionais.	29
2.3	Suposições no diagrama causal para identificabilidade dos efeitos resultantes da decomposição do efeito total na estrutura de respostas potenciais.	33
4.1	Condições para identificabilidade do efeito causal e definições relevantes no modelo de mediação incorporando variáveis latentes.	70
5.1	Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e sem má especificação para estimação do efeito natural indireto (Simulação 1).	87
5.2	Avaliação da estimação do NIE no modelo com mediador com 4 classes latentes, entropia boa, sem má especificação, e sem suposição de eventos raros (Simulação 3).	93
5.3	Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão no modelo para desfecho com 2 classes latentes, entropia boa, 6 indicadores e sem má especificação (Simulação 4).	94
5.4	Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, 6 confundidores e sem má especificação (Simulação 4).	95
6.1	Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via LCA para a variável latente “Disponibilidade e Qualidade da Assistência à Criança” por equipes da APS. PMAQ- Brasil, 2011.	102
6.2	Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via LCA para a variável latente “Planejamento e Organização dos Serviços de Saúde” por equipes da APS. PMAQ-Brasil, 2011.	103
6.3	Decomposição do efeito causal da adequação da gestão municipal na qualidade do cuidado infantil por equipes da APS-Brasil, 2011.	105
6.4	Descrição das variáveis observadas que compõem a variável latente estilo de vida e categorias adotadas na análise de dados.	109

6.5	Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via LCA para o construto estilo de vida em escolares do Projeto PROSE. Bahia, 2013.	111
6.6	Decomposição do efeito causal da intervenção PROSE no estado antropométrico em escolares da Bahia, 2013.	112
6.7	Decomposição do efeito causal da intervenção PROSE, usando métodos com escores de propensão, no estado antropométrico em escolares da Bahia, 2013.	114
C.1	Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 3 indicadores.	130
C.2	Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável desfecho com 3 indicadores.	131
C.3	Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 6 indicadores.	131
C.4	Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável desfecho com 6 indicadores.	132
C.5	Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 9 indicadores e 4 classes latentes (Simulação 3).	132
E.1	Resultados para cenários com 6 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).	145
E.2	Resultados para cenários com 6 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 1).	146
E.3	Resultados para cenários com 3 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).	147
E.4	Resultados para cenários com 3 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 1).	147
E.5	Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).	148
E.6	Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 1).	148

E.7	Resultados para cenários com 3 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).	149
E.8	Resultados para cenários com 3 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 1).	149
E.9	Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).	150
E.10	Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 1).	150
E.11	Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e desfecho \tilde{Y} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).	151
E.12	Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e mediador \tilde{M} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).	151
E.13	Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).	152
E.14	Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e desfecho \tilde{Y} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo magnitude do coeficiente da interação e relação fraca das covariáveis (método de estimação BCH).	152
E.15	Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, 4 confundidores e sem má especificação (Simulação 4).	153
E.16	Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, e má especificação (Simulação 4).	154
F.1	Definição dos indicadores de disponibilidade e qualidade da assistência à criança. PMAQ, Ciclo I, 2012.	156

F.2 Definição dos indicadores de planejamento e organização dos serviços de processos de trabalho. PMAQ, Ciclo I, 2012.	157
---	-----

Lista de siglas

AIC Critério de Informação de Akaike.

APS Atenção Primária à Saúde.

ATE Efeito Médio Causal.

ATT Efeito Médio Causal entre os Tratados.

BCH Bolck, Croon e Hagenaars.

BIC Critério de Informação Bayesiano.

CDE Efeito Direto Controlado.

CFA Análise Fatorial Confirmatória.

DAGs Gráficos Acrílicos Direcionados.

FIML Máxima Verossimilhança com Informação Completa.

GSEM Modelo de Equações Estruturais Generalizadas.

IPTW Inverso da Probabilidade de Atribuição ao Tratamento.

LCA Análise de Classes Latentes.

LPA Análise de Perfis Latentes.

LTA Análise de Transição Latente.

ML Máxima Verossimilhança.

MSMs Modelos Estruturais Marginais.

MUNIC Pesquisa de Informações Básicas Municipais.

NDE Efeito Natural Direto.

NIE Efeito Natural Indireto.

OR Razão de Chances.

PHC *Primary Health Care*.

PMAQ Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica.

PML Pseudo-verossimilhança.

PROSE Promovendo Saúde na Escola.

RD Diferença de Risco.

RMSE Raiz do Erro Quadrático Médio.

RR Razão de Riscos.

SEM Modelos de Equações Estruturais.

SUTVA Valor do Tratamento Unitário.

TE Efeito Total.

Capítulo 1

Introdução

A compreensão das relações causais entre as diversas variáveis que compõem um fenômeno de interesse é obviamente uma questão central na ciência. O conjunto dessas relações oferece uma visão mecanicista do fenômeno que nos permite visualizar não apenas as relações diretas de causa e efeito entre essas variáveis, mas também as relações indiretas e, portanto, menos evidentes entre elas. Em particular, essa visão da ciência se aplica com força nas ciências sociais e biológicas como, por exemplo, a economia (Abadie e Cattaneo, 2018; Angrist e Pischke, 2009, 2014) e a epidemiologia (Greenland, 2000; Hernan e Robins, 2023; Robins, Hernan, e Brumback, 2000). Numa estrutura de relações causais mais complexas, uma variável encontrando-se numa posição intermediária entre outras duas, i.e. o efeito (ou desfecho) de uma e a causa da outra (ou exposição), atua como mediadora na relação entre tais variáveis. Nestes casos, a questão que naturalmente se coloca refere-se ao papel da variável mediadora na relação entre o desfecho e a exposição. Entender em detalhes este fenômeno de transmissão indireta do efeito causal pode nos permitir agir sobre o desfecho manipulando não apenas a exposição, mas também a variável mediadora.

A análise (rigorosa) de mediação causal depende da definição precisa do que se entende por efeito causal. Tipicamente esta definição se dá em termos de contrafactuais e das chamadas respostas potenciais (Hernan e Robins, 2023). Em linhas gerais, o efeito causal de uma exposição é quantificado em termos de algum contraste entre os desfechos correspondentes a dois ou mais possíveis, porém excludentes, estados da exposição (e.g., tratado *vs.* não-tratado). Usando estes mesmos meios (contrafactuais e respostas potenciais), podemos também definir os efeitos direto e indireto de uma exposição sobre um desfecho, ou seja, a forma como a exposição atua sobre o desfecho com (efeito indireto) e sem (efeito direto) a influência da variável mediadora. Vale observar que a ideia de mediação precede o uso de respostas potenciais. Porém, as formulações anteriores são limitadas e carecem de interpretação causal. A análise de mediação causal baseada em uma estrutura de respostas potenciais (contrafactuais) tem, portanto, sido cada vez mais usada

para resolver estes tipos de problemas, sobretudo quando as variáveis não são contínuas e/ou os modelos são mais complexos (i.e. não-lineares).

Para fazer inferência sobre o efeito mediado existem certas premissas, dentre as quais está a suposição de que o mediador é observado e medido sem erro, o que nem sempre é razoável. Quando existem múltiplas variáveis intermediárias que podem ser consideradas para medir uma única variável subjacente (mas não observada), o uso de um mediador latente parece oferecer vantagens com a redução de dimensionalidade e a inclusão dos erros de mensuração (Albert, Geng, e Nelson, 2016; Sint, Rosenheck, e Lin, 2021). No entanto, situações como esta, em que múltiplas medidas estão disponíveis para o mediador ou para o desfecho, têm recebido pouca atenção na literatura relacionada à mediação causal.

À medida em que o uso de modelos de mediação causal com variáveis latentes começa a ser mais frequente, faz-se necessária a formalização das condições de identificação causal para que possa ser feita a interpretação causal dos estimadores e para que se possa identificar os efeitos causais de interesse e estimá-los sem viés, ou, pelo menos, estabelecer uma boa aproximação. Neste contexto, esta dissertação objetiva identificar o efeito causal mediado incorporando variáveis latentes categóricas.

Os principais resultados dessa dissertação de mestrado estão relacionados ao estabelecimento das suposições necessárias para identificação do efeito causal mediado incorporando variáveis latentes categóricas. Estas condições são fundamentais para que a interpretação causal associada ao efeito mediado possa ser estabelecida. Adicionalmente, o comportamento do estimador quando tais condições são violadas é avaliado através de estudos de Monte Carlo. Todos os métodos sumarizados e propostos foram avaliados via estudos de simulação e ilustrados através da análise de dados reais.

A dissertação encontra-se organizada em sete capítulos. O Capítulo 2 apresenta uma descrição de conceitos relacionados à inferência causal, modelos estruturais marginais e métodos clássicos para estimação do efeito causal mediado. No Capítulo 3 é introduzida a estrutura para estimação dos efeitos indiretos no modelo de mediação com variáveis latentes. Os conceitos necessários para o entendimento dos métodos de estimação no modelo com variáveis latentes para cada uma de suas extensões são apresentados. Nas seções do Capítulo 3 os conceitos fundamentais para a formalização da análise de mediação causal com variáveis latentes também são apresentados. O Capítulo 4 apresenta os critérios requeridos para identificação causal do efeito natural indireto. O Capítulo 5 detalha os estudos de simulação realizados para avaliar a performance dos métodos estudados/propostos variando a complexidade do modelo. O Capítulo 6 ilustra a metodologia através da análise de dados provenientes do projeto Promovendo Saúde na Escola (PROSE) e de estudo conduzido para avaliar a relação entre gestão municipal e a quali-

dade de componentes da Atenção Primária à Saúde (APS), envolvendo dados do PMAQ (Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica) e da Pesquisa de Informações Básicas Municipais (MUNIC). Considerações finais são apresentadas no Capítulo 7.

Capítulo 2

Inferência Causal

Determinar o efeito causal de uma exposição sobre um desfecho significa saber como este desfecho deve se comportar quando agimos sobre ele. Note que não se trata apenas de saber os padrões embutidos num determinado conjunto de dados, mas de conhecer a forma como algumas dessas variáveis efetivamente agem sobre outras. Como observado na introdução deste trabalho, a avaliação do efeito causal envolve o uso de contrafactuais e, portanto, de variáveis que obrigatoriamente não são observadas na prática. O problema geral consiste, portanto, em determinar as condições sob as quais essas quantidades contrafactuais podem ser inferidas a partir das observações disponíveis. Obviamente, identificar de forma realista o efeito causal de uma exposição sobre um desfecho é geralmente uma meta extremamente complicada devido à própria natureza do problema. Com efeito, a inferência causal baseia-se na utilização de uma variedade de metodologias estatísticas combinadas com premissas teóricas não testáveis sobre o mecanismo de interesse. No entanto, apesar das dificuldades, diversos avanços teóricos para lidar com o problema da inferência causal têm sido propostos e, como consequência, temos também observado o aumento do seu uso. Entre outras coisas, o uso crescente da inferência causal faz com que seja de extrema importância que os pesquisadores entendam o processo de estimação do efeito causal, sendo capazes de identificar estudos, como são comumente encontrados na literatura, que não obedeçam as suas premissas e que, portanto, apresentem resultados inconsistentes (Hernan e Robins, 2023).

Historicamente, Neyman e Fisher desenvolveram um arcabouço estatístico para avaliar o efeito causal de determinado tratamento sobre o desfecho através da designação aleatória do tratamento (Neyman, 1923). As técnicas desenvolvidas nestes trabalhos e outros subsequentes, no entanto, se aplicam apenas a estudos aleatorizados, i.e. estudos nos quais o tratamento atribuído a cada unidade amostral é determinado aleatoriamente. Posteriormente, Rubin (1974) estendeu esta estrutura para determinar os efeitos causais nos estudos observacionais quando os pesquisadores não randomizam o pertencimento aos

diferentes tratamentos/intervenções (ex: grupos intervenção e controle) entre os participantes do estudo. Deste modo, a estrutura de Neyman-Fisher-Rubin ficou popularmente conhecida como Modelo Causal de Rubin (Imbens e Rubin, 2010; Morgan e Winship, 2015).

A vantagem de considerar a estrutura de Neyman-Fisher-Rubin é que, se quaisquer variáveis cujos valores não sejam afetados pelos tratamentos (concomitantes) estiverem disponíveis antes de aplicar os tratamentos, pode-se verificar se o estudo tem potencial para produzir conclusões confiáveis antes de medir as respostas. Nesta abordagem o papel do tempo é importante porque quando uma unidade é exposta à uma intervenção (causa), esta exposição deve ocorrer dentro de um período de tempo específico anterior à resposta de interesse (Morgan e Winship, 2015).

Se dois resultados diferem, dizemos que o tratamento A tem um efeito causal no desfecho. Caso contrário, o tratamento A não tem efeito causal no desfecho. Se fosse possível expor o mesmo indivíduo i simultaneamente a diferentes tratamentos, o efeito causal individual em uma variável resposta Y poderia ser calculado pela diferença entre Y_i^a (Y_i sob o tratamento a) e $Y_i^{a^*}$ (Y_i sob o tratamento a^*), que mediria exatamente a diferença efetiva nos desfechos de um mesmo indivíduo quando considerados os tratamentos a e a^* (Reiter, 2000). Para enfatizar a relação entre a resposta que poderia ter sido observada em função do tratamento recebido, Y_i^a e $Y_i^{a^*}$ são denominados respostas potenciais/contrafactuais (Hernan e Robins, 2023).

A principal suposição da estrutura contrafactual é que cada indivíduo de interesse tem uma resposta potencial em cada nível de tratamento, mesmo que cada indivíduo possa ser observado apenas em um nível de tratamento em qualquer ponto do tempo. Na maioria das aplicações, a estrutura consiste na suposição conhecida como suposição de estabilidade do valor do tratamento unitário (SUTVA - do inglês *Stable Unit Treatment Value*), uma suposição básica de estabilidade de efeito causal que requer que as respostas potenciais de indivíduos não sejam afetadas por mudanças nas exposições de tratamento de outros indivíduos (Morgan e Winship, 2015). O SUTVA estabelece implicitamente as seguintes condições: *i*) o resultado de cada indivíduo independe do tratamento recebido pelos demais indivíduos, rotulada por Cox (1958) como “sem interação entre as unidades”; e *ii*) não há múltiplas versões de tratamento, rotulada por VanderWeele (2009) como “irrelevância de variação do tratamento” (Hernan e Robins, 2023; Sobel, 2006).

Na realidade, apenas uma das duas respostas potenciais é conhecida para cada indivíduo, que é aquela que corresponde ao tratamento que ele realmente recebeu, pois pode-se atribuir apenas um tratamento a cada unidade amostral em um dado instante do tempo. Deste modo, é como se as demais respostas potenciais fossem dados faltantes, o que é denominado de problema fundamental da inferência causal (Holland, 1986). A solução

estatística para este problema consiste em “criar” dois grupos de comparação, de modo que um deles seja referente a aqueles que receberam o tratamento a e o outro a aqueles que receberam o tratamento a^* , e, a partir destes dados, estimar o efeito causal médio para as respostas observadas em cada grupo. Assim, denota-se por $E[Y^a]$ a resposta contrafactual esperada/média se todos os indivíduos da população tivessem recebido o nível de tratamento a . Considera-se que o tratamento A tem um efeito causal médio na variável aleatória Y da população quando $E[Y^a] \neq E[Y^{a^*}]$. Nos casos em que o desfecho Y é dicotômico, então $E[Y^a]$ é igual a $P(Y^a = 1)$. Ressalta-se que a ausência de efeitos causais médios não implica na ausência de efeitos causais individuais (Morgan e Winship, 2015).

Para variáveis resposta binárias, o efeito causal populacional do tratamento, na escala da diferença de risco (RD - do inglês *Risk Difference*), é definido por

$$RD = P(Y^a = 1) - P(Y^{a^*} = 1).$$

Similarmente, o efeito do tratamento também pode ser definido nas escalas da razão de riscos (RR - do inglês *Risk Ratio*) ou da razão de chances (OR - do inglês *Odds Ratio*),

$$RR = \frac{P(Y^a = 1)}{P(Y^{a^*} = 1)}$$

e

$$OR = \frac{P(Y^a = 1)/P(Y^a = 0)}{P(Y^{a^*} = 1)/P(Y^{a^*} = 0)}$$

respectivamente (Hernan e Robins, 2023).

Nos casos em que os grupos tratamento/controle não são aleatorizados, o que caracteriza os estudos observacionais, o efeito causal médio pode ser afetado por outras variáveis, usualmente conhecidas como variáveis confundidoras ou de confusão. Por este motivo, deve-se construir os grupos de tratamento de forma que as distribuições de todos os concomitantes (variáveis) que podem afetar a resposta sejam tão semelhantes quanto possível nos dois grupos (Hernan e Robins, 2023; Reiter, 2000).

O tipo de estudo padrão-ouro, que permite equilibrar, aproximadamente, as variáveis observadas e as não observadas entre os grupos, é o estudo experimental, no qual a atribuição de tratamento para cada unidade amostral é aleatória (Hernan e Robins, 2023). Frequentemente, no entanto, os pesquisadores querem estimar o efeito causal de intervenções, que, por razões éticas ou práticas, não podem ser alocadas aleatoriamente nas unidades amostrais. Tais estudos são denominados estudos observacionais. Dado que para estimar os efeitos causais é desejável criar grupos de tratamento que tenham distribuições semelhantes para as variáveis causalmente relevantes, a inferência causal parte do princípio de que o estudo observacional pode ser visto como um experimento aleatório condicional (Greenland e Robins, 1986; Hernan e Robins, 2023). Neste contexto, faz-se

necessário assumir as condições de identificabilidade apresentadas na Tabela 2.1, em que L denota um conjunto de variáveis confundidoras na relação entre exposição A e desfecho Y .

Tabela 2.1: Suposições básicas para identificabilidade do efeito causal.

Suposição	Definição	Explicação
Consistência	$Y = AY(a) + (1 - A)Y(a^*)$	Inexistência de múltiplas versões do tratamento e não interferência entre as unidades amostrais.
Ignorabilidade / Permutabilidade / Independência condicional	$(Y^a, Y^{a^*}) \perp\!\!\!\perp A_i L$	Mecanismo de alocação de tratamento independente das respostas potenciais dentro dos “estratos” determinados pelas covariáveis. Ou seja, em cada estrato, é como se o estudo fosse aleatorizado.
Positividade	$0 < P(A_i = 1 L = l_i) < 1$	A probabilidade de receber cada nível de tratamento condicional em L é maior que zero, ou seja, positiva.

Uma estratégia para equilibrar a distribuição das variáveis observadas em estudos observacionais é através do uso de técnicas de pareamento, que selecionam indivíduos similares nos grupos tratado e controle. Uma forma muito usual de realizar o pareamento é através da adoção de escores de propensão, que representam a probabilidade de pertencimento ao grupo de tratamento condicional às variáveis observadas (Raggio e Struchiner, 2002; Reiter, 2000). A seguir são apresentados conceitos relacionados aos escores de propensão, que são usados em metodologias propostas nesta dissertação para estimação do efeito causal mediado.

2.1 Escores de Propensão

Em estudos observacionais, nos quais não há alocação aleatória do tratamento, compreender o efeito causal se torna desafiador. Isso se deve à possível presença de viés na seleção dos participantes ou grupos (Hullsieck e Louis, 2002), ou de confundimento não observado. Para lidar com essa questão, escores de propensão podem ser utilizados para balancear as diferenças entre os grupos que recebem o tratamento e os que não recebem. O

objetivo é garantir que, ao fazer comparações, os grupos sejam os mais similares possíveis, minimizando os vieses (Rosenbaum e Rubin, 1984).

Esses escores representam a probabilidade de alocação de tratamento, baseando-se nas informações disponíveis sobre os indivíduos. Isso facilita a comparação apropriada entre os grupos de tratamento (tratamento vs controle, por exemplo), levando em conta suas características individuais. Quando utilizados adequadamente, esses escores ajudam a eliminar boa parte do viés, especialmente quando a distribuição do tratamento se assemelha a uma escolha aleatória entre pessoas com escores semelhantes. Isso melhora significativamente a confiabilidade das comparações feitas entre os grupos, simulando condições de um experimento randomizado (Hullisiek e Louis, 2002; Rosenbaum e Rubin, 1984).

Os métodos com escores de propensão são usados geralmente para estimar dois tipos de efeitos causais: o Efeito Médio Causal (ATE - do inglês *Average Total Effect*) e o Efeito Médio Causal entre os “Tratados” (ATT - do inglês *Average Treatment Effects on the Treated*) (Pirracchio et al., 2016). A escolha entre ATE e ATT depende da questão de pesquisa: o ATE oferece uma visão geral do efeito para toda a população, enquanto o ATT se concentra naqueles que receberam o tratamento, sendo útil em contextos onde o interesse está nos indivíduos tratados (Garrido, Dowd, Hebert, e Maciejewski, 2016).

O ATE reflete o efeito médio do tratamento na população inteira, calculando a diferença entre as respostas observadas e as respostas esperadas sob cada condição de tratamento para todos os indivíduos na população, podendo ser definido por:

$$ATE = E [Y^a - Y^{a*}] ,$$

em que Y^a é o resultado se o tratamento for aplicado e Y^{a*} é o resultado se o tratamento não for aplicado. O ATT, por outro lado, limita a média às respostas daqueles que receberam o tratamento, revelando o efeito médio do tratamento na variável dependente para esse grupo específico. Sua expressão é similar, mas condicional ao grupo tratado:

$$ATT = E [Y^a - Y^{a*} | A = a] ,$$

em que $A = a$ indica que o tratamento foi aplicado (Garrido et al., 2016).

Vale observar que, sempre que as condições de identificabilidade estão satisfeitas, o balanceamento e a positividade permanecem válidos quando condicionamos nos escores de propensão ($e(l)$) sem a necessidade de condicionarmos também nos dados originais como indicado na Tabela 2.2. Entre outras vantagens, isso representa uma redução de dimensionalidade que pode ser conveniente em determinadas situações. Isso sugere, portanto, que métodos baseados em escores de propensão são suficientes para identificar o efeito causal. Estes métodos se baseiam na ignorabilidade, que presume a inexistência de confundimento não mensurado, de modo que requer que as características relevantes para

a atribuição de tratamento sejam observadas e incluídas no modelo para os escores de propensão (Rosenbaum e Rubin, 1984). A segunda suposição é a de positividade, que é equivalente à apresentada na Tabela 2.1, mas agora condicional aos escores de propensão. Quando consideradas juntas, estas suposições são chamadas de condição de ignorabilidade forte (Rosenbaum e Rubin, 1983).

Tabela 2.2: Suposições para identificação do efeito causal usando escores de propensão em estudos observacionais.

Suposição	Definição	Explicação
Ignorabilidade	$(Y^a, Y^{a^*}) \perp\!\!\!\perp A_i e(l)$	A alocação de tratamento e as respostas potenciais são independentes, condicionais aos escores de propensão.
Positividade	$0 < P(A_i = 1 e(l)) < 1$	Todas as unidades na população têm chance de serem alocadas em algum grupo de tratamento, condicionais aos escores de propensão.

Pode-se utilizar os escores de propensão de modo que a diferença de contrastes (i.e, a média, por exemplo) entre os grupos tratado e controle fornece uma estimativa não enviesada do ATE em qualquer valor do escore de propensão se a suposição de ignorabilidade forte é atendida.

Diversos métodos são utilizados para incorporar os escores de propensão em estudos observacionais, incluindo estratificação, pareamento e ponderação. A estratificação consiste na criação de estratos com participantes que possuem valores semelhantes dos escores de propensão. Nos métodos com pareamento, cada indivíduo exposto ao tratamento é pareado a um ou mais não expostos com valores similares ao escore de propensão. A ponderação inversa, por sua vez, cria duas amostras hipotéticas para representar cenários em que todos os indivíduos foram expostos ou ninguém foi exposto ao tratamento. Adicionalmente, o ajuste por covariáveis envolve o uso de um modelo de regressão tanto para a intervenção quanto para o desfecho, ajustando por variáveis relevantes. Esses métodos visam mitigar o viés de seleção e melhorar a comparação entre grupos tratados e não tratados em estudos observacionais (Williamson, Morley, Lucas, e Carpenter, 2012).

Para algumas destas estratégias de análise usando escores de propensão é relevante que haja sobreposição nos escores, de modo a garantir que existem indivíduos nos grupos tratados e controle com características similares. O equilíbrio na distribuição dos confundidores (usados para cálculo dos escores de propensão) é verificado comparando os valores

médios dos escores de propensão e a distribuição das variáveis entre os grupos tratados e não tratados. Essa avaliação geralmente usa análises gráficas e métricas numéricas, como diferenças padronizadas e razões de variâncias entre os grupos. Em resumo, a utilização dos escores de propensão envolve seu cálculo, a verificação do atendimento das condições de identificação causal e a escolha de uma abordagem adequada para estimar o efeito do tratamento (Rubin, 2001).

Se vale a hipótese de positividade, então, para n suficientemente grande, vai também valer a condição de sobreposição dos escores de propensão. Essa condição pode, no entanto, ser prejudicada se n for pequeno e certos escores forem muito pequenos ou muito grandes. No entanto, esta condição pode ser mais crítica nos métodos envolvendo pareamento com escores de propensão.

Neste trabalho, o foco é na metodologia que inclui ponderação pelo inverso do escore de propensão, inicialmente proposta por Rosenbaum (1987). Imbens (2004) sugere usar os escores de propensão como pesos para equilibrar as amostras entre os grupos de comparação (por exemplo, controle e tratamento). O efeito causal é estimado pela diferença das médias ponderadas da variável resposta entre tratados e não tratados, ou essa ponderação pode ser incorporada no ajuste de um modelo de regressão para a variável resposta, usando o inverso da probabilidade do tratamento como peso no modelo (IPTW).

Neste contexto, a estimação do ATE, que visa avaliar o impacto causal de um tratamento em uma variável resposta na população inteira, é alcançada através da ponderação dos indivíduos, de modo a aumentar o peso dos sub-representados e diminuir o peso dos sobre-representados. Essa ponderação é realizada via atribuição de um peso inversamente proporcional à estimativa de sua propensão de pertencer ao grupo em que efetivamente se encontrava o indivíduo (Hernan e Robins, 2023; Lanza, Coffman, e Xu, 2013). Em outras palavras, o peso para os indivíduos que receberam o tratamento é $\frac{1}{\hat{\pi}}$, enquanto para os não tratados é $\frac{1}{(1-\hat{\pi})}$, em que $\hat{\pi}$ é a estimativa do escore de propensão obtida por meio de uma regressão logística ou probit para tratamentos binários, considerando-se um conjunto de variáveis confundidoras. Quando a probabilidade de um indivíduo receber o tratamento é muito baixa, os pesos podem se tornar instáveis. Por isso, Robins et al. (2000) propõem o uso de pesos estabilizados para lidar com essa questão.

Na secção 2.2 os conceitos relacionados aos critérios de identificabilidade para estimação de mediação causal são sistematizados, enquanto na subsecção 2.2.1 o uso do IPTW no modelo de mediação causal dentro do contexto de modelos estruturais marginais é abordado.

2.2 Mediação Causal

Tem-se verificado um aumento crescente do interesse científico em análise de mediação, tanto no desenvolvimento metodológico quanto em aplicações, sobretudo no campo da epidemiologia e das ciências sociais, devido à necessidade de identificar os mecanismos subjacentes às associações entre um determinada exposição/tratamento e uma variável resposta (desfecho), investigando até que ponto tal associação pode ser explicada/decomposta por um mediador (Burgos Ochoa et al., 2020). Neste contexto, uma variável mediadora (M) auxilia no entendimento de como duas variáveis (A e Y) estão relacionadas de modo sequencial, tal que uma variável de exposição/tratamento A (independente) afeta a variável M (mediadora) que, por sua vez, afeta a variável Y (dependente) (Baron e Kenny, 1986). Este comportamento é denominado mediação e sua forma mais simples pode ser ilustrada pelo diagrama de caminhos da Figura 2.1. Em tais cenários, pode ser de interesse fazer a decomposição do efeito total da exposição sobre o desfecho em termos de efeitos diretos e indiretos de A em Y .

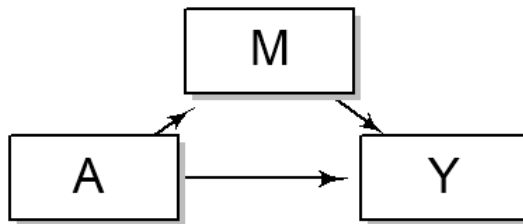


Figura 2.1: Diagrama das relações em um modelo de mediação simples.

A análise de mediação simples foi fortemente influenciada pelo artigo de Baron e Kenny (1986), no qual eles explicitam as diferenças entre uma variável moderadora e mediadora, além dos seus respectivos impactos na análise. Em 1986, Baron e Kenny também propuseram uma abordagem paramétrica para estimar e testar a mediação, que é popularmente conhecida como a “abordagem de Baron e Kenny” ou “método do produto”. Nessa abordagem original não há inclusão de covariáveis nos modelos, mas Valeri e VanderWeele (2013) mostram que a mesma abordagem pode ser estendida para outros cenários, conforme é descrito a seguir.

Seja A o tratamento, Y o desfecho (contínuo), M o mediador (contínuo) e L as covariáveis adicionais. Considere os seguintes modelos de regressão:

$$E[M|a, l] = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l \quad (2.1)$$

$$E[Y|a, m, l] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 a m + \theta_4^T l. \quad (2.2)$$

em que l denota um vetor e pode conter múltiplas variáveis de confusão. O efeito direto de A em Y é definido por θ_1 e o efeito indireto de A em Y por $\theta_2\beta_1$. O efeito total, por sua vez, é definido pela soma dos efeitos direto e indireto (isto é, $\theta_1 + \theta_2\beta_1$). O uso de múltiplos modelos para estimar o efeito mediado requer duas suposições: *i*) não há erro de mensuração na variável mediadora; e *ii*) a variável dependente não influencia a variável mediadora (Baron e Kenny, 1986).

Como já mencionado, a decomposição do efeito total da exposição no desfecho em diferentes vias causais é uma questão relevante em um número crescente de aplicações. Por exemplo, por meio de um experimento nacionalmente representativo, Brader, Valentino, e Suhay (2008) confirmaram a suspeita popular de que as reações dos americanos às notícias sobre o impacto econômico da imigração para o país dependem de quem são os imigrantes. Observou-se que notícias sobre o impacto econômico da imigração para o país aumentam muito mais a oposição branca à política de imigração quando se referem a imigrantes latinos invés de imigrantes europeus. As notícias influenciam a opinião e a ação política, desencadeando emoções, principalmente a ansiedade.

Mais recentemente, Lima et al. (2023) investigaram como intervenções não cirúrgicas impactam a dor e a função física em pacientes com osteoartrite. O estudo se concentrou na identificação de mediadores potenciais que explicam os efeitos dessas intervenções. A pesquisa realizou uma revisão abrangente, analisando estudos de análise de mediação em ensaios clínicos randomizados que avaliaram intervenções não cirúrgicas para tratar a osteoartrite em várias articulações. Os resultados destacaram a importância de diversos mediadores nesse contexto, como mudanças no peso corporal, inflamação sistêmica, força muscular no joelho e autoeficácia. Especificamente, o estudo revelou que intervenções envolvendo dieta e exercício tiveram efeitos mediados por meio de alterações no peso corporal na redução da inflamação sistêmica e no aumento da autoeficácia.

Considerando-se múltiplas motivações, a generalização da estrutura de respostas potenciais passou a ser comumente utilizada para análise envolvendo mediação causal após Pearl (2015) utilizar as ideias iniciais de Robins e Greenland (1992) para demonstrar que um efeito total, independentemente do modelo estatístico subjacente, pode ser decomposto nos efeitos naturais direto e indireto. Neste contexto, a estrutura pode ser usada para muitos tipos de variáveis resposta, incluindo variáveis contínuas, discretas e categóricas (nominais ou ordinais) (Burgos Ochoa et al., 2020; Lange, Vansteelandt, e Bekaert, 2012; Valeri e VanderWeele, 2013).

Os efeitos diretos e indiretos podem ser estimados consistentemente a partir de dados experimentais e não experimentais, desde que certas condições, apresentadas na Tabela 2.3, sejam satisfeitas conforme relações definidas no diagrama causal (Lange et al., 2012; Valeri e VanderWeele, 2013). A definição do efeito direto natural (NDE) - do

Tabela 2.3: Suposições no diagrama causal para identificabilidade dos efeitos resultantes da decomposição do efeito total na estrutura de respostas potenciais.

Suposição/Relação	Definição	Explicação
S1: Desfecho e tratamento	$A \perp\!\!\!\perp Y_{am} \mathbf{l}$	Ausência de confundidor não mensurado na relação entre o desfecho e a exposição/tratamento.
S2: Desfecho e mediador	$M \perp\!\!\!\perp Y_{am} a, \mathbf{l}$	Ausência de confundidor não mensurado na relação entre o desfecho e o mediador.
S3: Tratamento e mediador	$A \perp\!\!\!\perp M_a \mathbf{l}$	Ausência de confundidor não mensurado na relação entre o tratamento e o mediador.
S4: Condição de identificação	$M_{a^*} \perp\!\!\!\perp Y_{am} \mathbf{l}$	Ausência de confundidor afetado pelo tratamento na relação entre o mediador e desfecho.

inglês *Natural Direct Effect*) e do efeito indireto natural (NIE - do inglês *Natural Indirect Effect*) requerem as condições S1-S4 (Tabela 2.3), enquanto o efeito direto controlado (CDE) - do inglês *Controlled Direct Effect*) requer apenas as condições S1-S2 (Pearl, 2015).

Para definir as expressões das medidas de decomposição do efeito, considere, para cada indivíduo, uma variável resposta contrafactual $Y_{a,m}$ que denota o que teríamos observado se a exposição A assumisse o valor a e o mediador M assumisse o valor m . Da mesma forma, a variável mediadora contrafactual M_a denota o valor do mediador se a exposição A fosse igual a a . Os efeitos diretos e indiretos são descritos em termos dos chamados contrafactuais aninhados, como, por exemplo, Y_{a^*,M_a} , que denota o desfecho que teria sido observado se A fosse igual a a^* e M assumisse o valor que teria tomado se A fosse igual a a (Lange et al., 2012).

Desde que as suposições de identificabilidade (Tabela 2.3) sejam mantidas e os modelos estejam corretamente especificados, o efeito natural direto (NDE) pode ser obtido ao mudar o nível da exposição de a para a^* , comparando-se Y_{a,M_a} com Y_{a^*,M_a} . Tal comparação pode ser feita, por exemplo, como uma diferença média em termos da covariável L , ou seja, $E(Y_{a,M_a} - Y_{a^*,M_a} | L)$, ou marginalmente através de $E(Y_{a,M_a} - Y_{a^*,M_a})$. Ressalta-se que a palavra “natural” refere-se ao fato de deixar o mediador tomar o valor que assumiria naturalmente quando a exposição é definida como a (Lange et al., 2012).

As definições formais dos efeitos diretos e indiretos na estrutura contrafactual (Efeito Direto Controlado - **CDE**, Efeito Natural Direto - **NDE**, e Efeito Natural Indireto - **NIE**), considerando-se a mudança na exposição do nível a^* para o nível a , são dadas por

$$\begin{aligned} CDE_{a,a^*|l}(m) &= E[Y_{am} - Y_{a^*m}|l] \\ NDE_{a,a^*|l} &= E[Y_{aM_{a^*}} - Y_{a^*M_{a^*}}|l] \\ NIE_{a,a^*|l} &= E[Y_{aM_a} - Y_{a^*M_a}|l]. \end{aligned}$$

O efeito direto controlado (**CDE**) expressa o quanto o desfecho mudaria, em média, se o mediador fosse fixado no nível m uniformemente na população, mas o tratamento fosse alterado do nível $a^* = 0$ (controle) para o nível $a = 1$ (tratamento). O efeito natural direto (**NDE**), por sua vez, expressa o quanto o desfecho mudaria se a exposição fosse definida no nível $a = 1$ versus nível $a^* = 0$, mas para cada indivíduo o mediador fosse mantido no nível que teria na ausência da exposição. Além disso, o efeito natural indireto (**NIE**) expressa o quanto o desfecho mudaria, em média, se a exposição fosse controlada no nível $a = 1$, mas o mediador fosse alterado do nível do $a^* = 0$ para o nível $a = 1$. E, por fim, o efeito total (**TE** - do inglês *Total Effect*) expressa o quanto o desfecho mudaria, em geral, para uma mudança na exposição do nível $a^* = 0$ para o nível $a = 1$. Uma propriedade importante do efeito natural indireto e do efeito natural direto é que o efeito total se decompõe na soma desses dois efeitos; e isso vale mesmo em modelos com interações ou não linearidades (Valeri e VanderWeele, 2013). No contexto de regressão linear, os efeitos diretos e indiretos, em função dos parâmetros dos modelos (2.1) e (2.2), são dados por

$$CDE_{a,a^*|l}(m) = (\theta_1 + \theta_3 m)(a - a^*) \quad (2.3)$$

$$NDE_{a,a^*|l} = \{\theta_1 + \theta_3(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2' l)\}(a - a^*) \quad (2.4)$$

$$NIE_{a,a^*|l} = (\theta_2 \beta_1 + \theta_3 \beta_1 a)(a - a^*). \quad (2.5)$$

Randomizar o tratamento pode não ser suficiente para descartar problemas de confundimento na análise de mediação. É relevante ressaltar que a randomização do tratamento resolve as questões de confundimento nas relações tratamento-desfecho e tratamento-mediador, mas não garante que a suposição de ausência de confundimento na relação mediador-desfecho seja válida. Isso ocorre porque, mesmo que o tratamento seja randomizado, o mediador geralmente não será. Se houver fatores de confundimento na relação mediador-desfecho para os quais o controle não foi feito, as estimativas de efeito direto e indireto não terão uma interpretação causal; sendo, portanto, tendenciosas. Isso ocorre tanto para o efeito direto controlado, quanto para os efeitos diretos e indiretos

naturais definidos anteriormente (Valeri e VanderWeele, 2013). O mesmo vale para os efeitos indiretos descritos por Baron e Kenny (1986).

As expressões (2.3)-(2.5) são válidas no caso em que o mediador e o desfecho são contínuos, porém Valeri e VanderWeele (2013) também apresentam as expressões para diferentes situações, que incluem: (i) mediador contínuo e desfecho binário; (ii) mediador binário e desfecho contínuo e (iii) mediador e desfecho binários. Nos casos em que o mediador e/ou o desfecho são binários, o modelo de regressão logística geralmente substitui o modelo de regressão linear nas expressões anteriores. As expressões do TE, CDE, NDE e NIE para os casos (i)-(iii) encontram-se no Apêndice A. As expressões do Apêndice A incorporam a presença de covariáveis e interação entre a exposição A e o mediador M . A inclusão da interação e covariáveis adicionais pode ser necessária para especificar corretamente o modelo. Realizar análises de mediação de forma incorreta, assumindo a inexistência de interação, pode levar a inferências inválidas.

É importante ressaltar que as condições de identificabilidade descritas na Tabela 2.3, sob a estrutura contrafactual, também se aplicam a outros métodos de análise. No entanto, nos casos em que o desfecho é binário, alguns autores consideram expressões que requerem a suposição de eventos raros para o desfecho para que o efeito seja identificável. Se o desfecho for comum e houver interesse em obter um efeito causal usando-se a métrica da razão de riscos, então um modelo log-linear pode ser usado (Valeri e VanderWeele, 2013).

Por outro lado, Doretti, Raggi, e Stanghellini (2021) apresentam uma expressão geral para estimar os efeitos naturais diretos e indiretos quando a resposta e o mediador são binários e ambos são modelados via regressão logística. Esta metodologia de decomposição de efeitos opera na escala de razão de chances e não requer que o desfecho seja raro, o que a diferencia de abordagens anteriores. Além disso, essa solução permite a inclusão de interações entre a exposição e o mediador, bem como entre as variáveis de confusão. Estes métodos foram estendidos para outros modelos de regressão, por exemplo, modelos de sobrevivência (Taddeo e Amorim, 2022; Valeri e VanderWeele, 2015). Mais detalhes referentes à identificabilidade do efeito causal incluindo variáveis latentes são apresentados no Capítulo 4.

Para simplificar a decomposição do efeito total em vias causais, Lange et al. (2012) propuseram um procedimento baseado em modelos estruturais marginais que parametrizam diretamente os efeitos naturais diretos e indiretos de interesse, independentemente do modelo estatístico subjacente. Tal abordagem tende a produzir resultados mais parcimoniosos, simplificando o procedimento de inferência estatística para esses efeitos e com a vantagem de poder ser realizado em qualquer software capaz de lidar com modelagem ponderada. No entanto, sua simplicidade requer a suposição de especificação correta de

modelos para a distribuição do mediador (e exposição) e precisa lidar com a perda de precisão em comparação com métodos mais complexos (Lange et al., 2012). Esta abordagem será descrita na secção a seguir.

2.2.1 Modelos Estruturais Marginais na Análise de Mediação

Os Modelos Estruturais Marginais (MSMs - do inglês *Marginal Structural Models*) foram originalmente desenvolvidos para estimar, a partir de dados observacionais, o efeito causal de uma exposição que varia ao longo do tempo na presença de covariáveis dependentes do tempo que podem ser simultaneamente fatores de confusão e variáveis intermediárias (Robins et al., 2000). Neste contexto, os parâmetros de um MSM podem ser consistentemente estimados usando a classe dos estimadores ponderados pela inverso da probabilidade de atribuição ao tratamento (IPTW - do inglês *Inverse-Probability-of-Treatment Weighted*). Robins et al. (2000) apresentaram e exemplificaram a utilização de MSMs contextualizada na estimação de efeitos causais em Epidemiologia.

Para introduzir a notação e os conceitos fundamentais em MSM, considere um estudo observacional com um único tratamento. Sabe-se que em estudos observacionais não podemos determinar a partir dos dados observados (L , A e Y) se há confundimento por um conjunto de fatores de risco não mensurados (U). Espera-se, no entanto, que qualquer erro residual possivelmente existente seja mínimo (Robins et al., 2000). Sob a suposição não testável de que não há confundimento não mensurado condicional em L , pode-se testar empiricamente, a partir dos dados, se o efeito do tratamento não sofre a interferência de fatores de confusão.

Especificamente uma condição suficiente para impedir que haja confundimento no efeito do tratamento é que, em cada momento k , dentre os indivíduos com o mesmo histórico de tratamento no passado, o tratamento A_k não esteja associado ao histórico incluindo as covariáveis observadas L_K . Isso implica que L não influencia U e A , apesar de U influenciar L . Deste modo, não existe confundimento dos fatores de risco (mensurados ou não) na relação entre o tratamento A e o desfecho Y (Robins et al., 2000).

As medidas de efeito em diferentes métricas (RD, RR e OR) podem ser expressas, respectivamente, por meio dos modelos especificados nas equações 2.6 a 2.8:

$$P(Y^a = 1) = \varphi_0 + \varphi_1 a \quad (2.6)$$

$$\log [P(Y^a = 1)] = \theta_0 + \theta_1 a \quad (2.7)$$

$$\text{logit} [P(Y^a = 1)] = \beta_0 + \beta_1 a, \quad (2.8)$$

em que Y_a denota $Y_{a=a}$ se $a = 1$ e $Y_{a=a^*}$ se $a = 0$. Assim, os parâmetros φ_1 , e^{θ_1} e e^{β_1} representam, respectivamente, o efeito causal populacional do tratamento nas escalas da diferença de riscos, razão de riscos e razão de chances (Robins et al., 2000).

Os modelos 2.6 a 2.8 são chamados de **MSMs** saturados porque possuem dois parâmetros desconhecidos, sem qualquer tipo de restrição sobre os possíveis valores das probabilidades $P_r(Y_{a=a} = 1)$ e $P_r(Y_{a=a^*} = 1)$. Eles são considerados marginais porque modelam as distribuições marginais das variáveis aleatórias contrafactuais $Y_{a=a}$ e $Y_{a=a^*}$, em vez da distribuição conjunta. A denominação “estrutural”, por sua vez, deve-se ao fato de que, nas áreas de ciências sociais e econometria, modelos para variáveis contrafactuais são chamados de estruturais (Robins et al., 2000).

Nos casos em que ocorre confundimento, estimativas imparciais dos parâmetros causais podem ser obtidas realizando uma análise ponderada. Nesse caso, cada sujeito i recebe um peso w_i igual ao inverso da probabilidade condicional de receber seu próprio tratamento. Daí,

$$w_i = \frac{1}{Pr[A_0 = a_{0i} | L_0 = l_{0i}]},$$

em que, por exemplo, l_{0i} é o valor observado da variável L_0 para o sujeito i . Os pesos verdadeiros w_i são desconhecidos, mas podem ser estimados a partir dos dados usando uma regressão logística preliminar para A_0 em função de L_0 . Assim, se não houver fatores de confusão não mensurados condicionais em L_0 , pode-se controlar a confusão (devido a L_0) modificando-se a análise bruta e ponderando cada sujeito i por w_i . O denominador de w_i é a probabilidade de tratamento do i -ésimo indivíduo condicional às variáveis observadas, e tais probabilidades são comumente conhecidas como escores de propensão. Esses estimadores ponderados são denominados estimadores **IPTW** (Robins et al., 2000), conforme descritos na seção 2.1.

A análise de mediação com base em contrafactuais por modelos estruturais marginais pode, em princípio, ser usada para desfechos e mediadores de quaisquer naturezas (contínua, discreta, categórica), e são capazes de incorporar a interação exposição-mediador. Similarmente ao discutido para mediação causal, a estimação dos efeitos naturais diretos e indiretos assume ausência de variável confundidora não-mensurada para as relações exposição-desfecho, exposição-mediador ou mediador-desfecho, conforme deve estar explicitado no diagrama causal (Lange et al., 2012).

Em contraste com os **MSMs** para contrafactuais não aninhados, os **MSMs** para contrafactuais aninhados raramente são utilizados. No entanto, tais modelos são de extrema importância, pois permitem a modelagem simultânea e parcimoniosa dos efeitos naturais direto e indireto, sendo definidos por

$$E(Y_{a,M_a^*}) = c_0 + c_1 a + c_2 a^*. \quad (2.9)$$

Com base na equação 2.9, o efeito natural direto $E(Y_{a,M_a^*} - Y_{a^*,M_a^*})$ é capturado por $c_1(a - a^*)$, o efeito natural indireto $E(Y_{a,M_a} - Y_{a,M_a^*})$ por $c_2(a - a^*)$, e a soma do **NDE** e **NIE** resulta no efeito total $E[Y_{a,M_a} - Y_{a^*,M_a^*}] = E[Y_a - Y_{a^*}]$. A equação 2.9 é um

caso especial da classe mais geral de **MSMs** lineares generalizados definidos por

$$g [E (Y_{a,M_a^*})] = c_0 + c_1a + c_2a^* + c_3a \cdot a^*, \quad (2.10)$$

em que $g(\cdot)$ é uma função de ligação que especifica a conexão entre o desfecho e o preditor linear, e c_3 denota o parâmetro do termo de interação que pode ser incluído caso necessário.

Uma generalização do método proposto por Hong (2010) para estimação dos **MSMs** é apresentada por **Lange et al. (2012)**. Para ilustrar, vamos considerar o caso mais simples, em que a exposição A é dicotômica. Inicialmente um novo conjunto de dados é construído repetindo cada observação no conjunto de dados original duas vezes e incluindo uma variável adicional A^* para capturar os 2 valores possíveis da exposição em relação ao caminho indireto. Para a primeira replicação da observação, A^* é definido para o valor real da exposição (isto é, $A_i^* = A_i$), enquanto para a segunda replicação, A^* é definido para o oposto da exposição real (ou seja, $A_i^* = 1 - A_i$ quando A é codificado como 0 ou 1). Os MSMs podem então ser ajustados a partir do novo conjunto de dados, regredindo o desfecho na exposição observada A e a variável adicional A^* com base no novo conjunto de dados, e ponderando cada observação no conjunto de dados expandido com

$$w_i = \frac{1}{Pr(A = A_i | L = L_i)} \frac{Pr(M = M_i | A = A_i^*, L = L_i)}{Pr(M = M_i | A = A_i, L = L_i)}.$$

A primeira parte na expressão do peso ($\frac{1}{Pr(A=A_i|L=L_i)}$) garante que a associação exposição-desfecho seja ajustada para confundimento por L . O objetivo desta ponderação é criar uma pseudo-população na qual a exposição não está mais associada a L e, portanto, não há confusão residual por L (de modo a imitar um experimento aleatório). A segunda parte da expressão dos pesos ($\frac{Pr(M=M_i|A=A_i^*,L=L_i)}{Pr(M=M_i|A=A_i,L=L_i)}$) serve para distinguir entre os caminhos diretos e indiretos, corrigindo para o fato de que o valor do mediador observado pode diferir do valor contrafactual M_{a^*} de interesse. Vale salientar, no entanto, que os estimadores baseados em pesos definidos por inverso da probabilidade em **MSMs** podem ser instáveis em amostras de tamanho pequeno a moderado, pois os pesos podem se tornar tão grandes que observações individuais dominam a estimativa. Estimadores com melhor comportamento podem ser obtidos usando pesos estabilizados caso o MSM não esteja saturado (**Lange et al., 2012**).

Extensões destas metodologias vêm sendo discutidas em estudos longitudinais que visam analisar variações ao longo do tempo em características mensuradas repetidamente nas mesmas unidades amostrais. **Mittinty e Vansteelandt (2020)** enfatizam que a análise de mediação é idealmente feita usando medições longitudinais do mediador, pois capturam o processo do mediador com mais precisão. No entanto, as medições longitudinais representam desafios para a análise de mediação. Estes autores descrevem detalhadamente como os efeitos naturais podem ser estimados para uma exposição (A) binária, um

desfecho longitudinal (Y_t) binário e um mediador categórico longitudinal (M_t), usando o inverso da probabilidade como ponderação baseada na metodologia discutida em [Zheng e van der Laan \(2018\)](#).

[Robins et al. \(2000\)](#) descrevem como usar [MSMs](#) para estimar o efeito causal de uma exposição ou tratamento tempo-dependente em um desfecho dicotômico. Tal discussão é feita no contexto dos [MSMs](#), que foram originalmente desenvolvidos para estimar, a partir de dados observacionais, o efeito causal de uma exposição que varia ao longo do tempo na presença de covariáveis dependentes do tempo, que podem simultaneamente ser fatores de confusão e variáveis intermediárias. [Hernán, Brumback, e Robins \(2000\)](#), por sua vez, estendem esses resultados para desfechos relacionados a tempos de sobrevivência e compararam os métodos baseados em [MSMs](#) com métodos alternativos propostos anteriormente: estimação g dos modelos aninhados estruturais e estimação usando fórmula do algoritmo g . Neste contexto, os parâmetros de um MSM podem ser consistentemente estimados via máxima verossimilhança, também denominada como g -estimação (*g-computation estimation*, em inglês), no âmbito de inferência causal.

É importante ressaltar que a g -estimação requer suposições menos rigorosas do que as definidas para a análise de mediação usando modelos de equações estruturais ([SEM](#) - do inglês *Structural Equation Models*) para estimar imparcialmente o efeito direto mesmo em configurações lineares. Neste contexto, [Loh et al. \(2020\)](#) propõem um método de g -estimação para o efeito direto controlado ([CDE](#)) da exposição sobre o desfecho, adaptando os métodos de g -estimação existentes para exposições tempo-dependentes. Tal procedimento não requer modelos para os fatores de confusão e pode acomodar mediadores contínuos e não contínuos. A estimativa imparcial do efeito direto requer apenas a especificação correta de um modelo para o mediador ou para o desfecho. Ainda, [Loh et al. \(2020\)](#) estendem o método para configurações onde o mediador e/ou desfecho são latentes e generalizam os métodos existentes para ocasiões de medição única ou longitudinal do mediador e do desfecho.

As definições apresentadas neste capítulo consideram que todas as variáveis (A , Y , M , L) são observadas (i.e., mensuradas diretamente, sem erro). No Capítulo [3](#), alguns destes conceitos são revisitados em situações em que o desfecho e/ou o mediador são variáveis latentes categóricas.

Capítulo 3

Modelagem com Variáveis Latentes Categóricas

Variáveis latentes, ou não observadas, representam construtos teóricos nos quais o pesquisador está interessado. Essas variáveis são capturadas de forma indireta por meio de variáveis observadas denominadas indicadores (Bolck, Croon, e Hagnaars, 2004). Modelos com variáveis latentes são comuns em psicologia e sociologia e cada vez mais também nas ciências biomédicas. O objetivo deste tipo de análise é estudar construtos que, apesar de não poderem ser quantificados diretamente, podem se manifestar através de outras variáveis observadas (Albert et al., 2016; Vermunt, 2010).

Casos particulares de modelagem com variáveis latentes incluem análise fatorial confirmatória (*confirmatory factor analysis* ou CFA), modelos de equações estruturais (*structural equation modeling* ou SEM), análise de classes latentes (*latent class analysis* ou LCA), análise de perfis latentes (*latent profile analysis* ou LPA) e análise de transição latente (*latent transition analysis* ou LTA). Os modelos LCA, LPA e LTA são casos particulares dos chamados modelos de mistura (*mixture models*) que se caracterizam por lidar com variáveis latentes categóricas.

Neste trabalho, estamos interessados em LCA, cujos indicadores e variáveis latentes são categóricos. A ideia do método é caracterizar a população em categorias latentes (ou classes) baseado em padrões de respostas observadas de variáveis categóricas (Vermunt, 2010). É conceitualmente similar à análise de cluster, mas baseia-se em um modelo probabilístico; tem a capacidade de identificar características que dividem bem os grupos, estimar a prevalência de cada grupo e classificar cada indivíduo dentro dos grupos (Hagnaars e McCutcheon, 2002).

Nas próximas seções são apresentadas especificações estatísticas da análise de classes latentes e suas extensões (seção 3.1), incluindo inferência causal (seção 3.2) e análise de mediação com variáveis latentes (seções 3.3-3.4).

3.1 O Modelo de Classes Latentes

A **LCA** é um método estatístico utilizado para identificar e descrever subpopulações de uma determinada população por meio de categorias latentes (ou classes), que são baseadas nos padrões de respostas observadas em variáveis categóricas (Vermunt, 2010). Para definir o modelo **LCA**, seja C uma variável latente com $c = 1, 2, \dots, K$ classes. Suponha J variáveis observadas categóricas (itens/indicadoras), tais que a variável $j = 1, \dots, J$ tenha $r_j = 1, 2, \dots, R_j$ categorias. O vetor de respostas do indivíduo i para as J variáveis indicadoras (itens) é denotada por $u_i = (r_{i1}, \dots, r_{iJ})$. Um modelo **LCA** (ou de mistura básico sem covariáveis) é definido por:

$$P(U = u) = \sum_{c=1}^K P(C = c) P(U = u|C = c).$$

Se $P(C = c) = \gamma_c$ e $P(U = u|C = c) = \prod_{j=1}^J P(J = r_j|C = c) = \prod_{j=1}^J \prod_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c}^{I(u_j=r_j)}$, onde $I(u_j = r_j) = 1$ quando $j = r_j$ e igual a 0 caso contrário, então o modelo **LCA** pode ser reescrito como

$$P(U = u) = \sum_{c=1}^K \gamma_c \prod_{j=1}^J \prod_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c}^{I(u_j=r_j)}.$$

Esta forma do modelo deve-se à suposição de independência condicional, ou seja, as respostas dos indicadores são independentes condicionais à classe latente. Note que $\sum_{c=1}^K \gamma_c = 1$ e $\sum_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c} = 1$. O vetor de parâmetros a ser estimado é composto pelas probabilidades não condicionais (ou prevalências das classes), denotadas por $\gamma_c = P(C = c)$, e as probabilidades condicionais, em que $\rho_{j,r_j|c}$ denota a probabilidade do indicador j ser igual à categoria r_j dado que pertence à classe latente c . A estimação desses parâmetros é obtida através da maximização da log-verossimilhança

$$\log L = \sum_{i=1}^n \log P(U_i = u_i) = \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{c=1}^K \gamma_c \prod_{j=1}^J \prod_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c}^{I(u_j=r_j)} \right]. \quad (3.1)$$

As estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros podem ser obtidas por meio de uma combinação dos algoritmos EM e de Newton-Raphson (Bolck et al., 2004).

A determinação do número adequado de classes latentes em modelos de **LCA** é de extrema importância para garantir uma interpretação precisa e relevante. Diversos procedimentos têm sido empregados com o intuito de identificar o número ótimo de classes latentes em um modelo. Estes procedimentos incluem abordagens fundamentadas em critérios estatísticos, tais como o Critério de Informação de Akaike (**AIC** - do inglês *Akaike information criterion*) e o Critério de Informação Bayesiano (**BIC** - do inglês *Bayesian Information Criterion*). A entropia, uma medida de separação das classes, é muitas vezes

utilizada para descrever o modelo e pode ainda contribuir para o processo de decisão do melhor modelo de mensuração. Adicionalmente, é relevante que as classes latentes escolhidas forneçam uma interpretação satisfatória do fenômeno (Vermunt, 2010).

É importante ressaltar que a entropia está diretamente relacionada ao conceito de erro de classificação e à separação entre as classes latentes. Quando há menor separação entre as classes, ocorrem maiores erros de classificação, resultando em uma alocação mais incerta dos indivíduos às classes latentes (Bakk, Tekle, e Vermunt, 2013; Collins e Lanza, 2009; Vermunt, 2010). Assim, à medida que a entropia diminui, a separação entre as classes também diminui, aumentando a incerteza na alocação dos indivíduos às classes latentes (Collins e Lanza, 2009). Sua formulação é expressa por:

$$E = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{c=1}^K -\rho_{ic} \log \rho_{ic}}{n \log K},$$

em que ρ_{ic} é a probabilidade a posteriori do i -ésimo indivíduo pertencer à c -ésima classe latente, n é o tamanho da amostra e K é o número de classes latentes.

A probabilidade a posteriori de pertencimento às classes latentes condicional ao vetor de respostas (observadas) pode ser obtida pelo uso da regra de Bayes, tal que:

$$P(C = c|U = u) = \frac{P(U = u|C = c) \cdot P(C = c)}{P(U = u)}.$$

Isto significa que a probabilidade a posteriori [$P(C = c|U = u)$] é obtida com base na combinação da probabilidade de pertencimento (ou prevalências) às classes latentes [$P(C = c)$], da probabilidade de se observar um determinado padrão de respostas condicional à classe latente [$P(U = u|C = c)$] e da probabilidade marginal das variáveis observadas [$P(U = u)$]. Esta definição é muitas vezes utilizada para atribuir os indivíduos às classes latentes em modelos de LCA, fornecendo as probabilidades de pertencimento a cada classe latente com base nos parâmetros do modelo e no padrão de respostas dos indicadores (Collins e Lanza, 2009).

Muitos métodos têm sido propostos na literatura para atribuir a cada indivíduo uma determinada categoria (ou classe) latente, ou seja, para prever as classes latentes individuais (que não são mensuradas diretamente), condicionais aos padrões de resposta individuais (observados) (Bolck et al., 2004; Bolck, Croon, e Hagenaaars, 1997). Com este objetivo, os métodos de classificação são os mais usualmente utilizados, podendo ser de atribuição modal, aleatória ou proporcional (Dias e Vermunt, 2008; Goodman, 1974a, 1974b; Peel e MacLahlan, 2000).

Para definição do conceito de erro de classificação, que é fundamental em algumas metodologias envolvendo extensões de LCA, considere que V_i denota a classe latente atribuída ao indivíduo i enquanto C_i refere-se à sua verdadeira classe latente. O método de atribuição modal atribui o indivíduo a aquela classe que apresenta maior probabilidade,

ou seja, $P(C = c|U)$. Neste caso, considera-se que o indivíduo i pertence à classe c com peso $v_{ic} = P(V_i = c|U) = 1$ para a classe com correspondente maior probabilidade e com peso $v_{ic} = 0$ nas demais classes. Na atribuição proporcional, por sua vez, os indivíduos são considerados como pertencentes à classe c com probabilidade $P(C = c|U)$; ou seja, com pesos $v_{ic} = P(V_i = c|U) = P(C = c|U)$ (Collins e Lanza, 2009).

O erro de classificação pode ser definido como a probabilidade de atribuir incorretamente um indivíduo a uma classe latente. Essa probabilidade é calculada com base nas probabilidades condicionais de pertencimento à uma classe estimada em relação à classe verdadeira, isto é, $P(V = s|C = c)$, em que s representa a classe incorreta. Para calcular essa probabilidade, utilizamos a fórmula matemática:

$$P(V = s|C = C) = \sum_U P(U|C = c)P(V = s|U) = \frac{\sum_U P(U)P(C = c|U)P(V = s|U)}{P(C = c)}, \quad (3.2)$$

onde a soma é sobre todos os padrões de resposta possíveis. A proporção total de erros de classificação é dada por:

$$\text{Erro total de classificação} = \sum_{c=1}^K P(C = C) \sum_{s \neq c} P(V = s|C = c). \quad (3.3)$$

Frequentemente, é prático substituir a soma sobre todos os padrões de resposta possíveis que aparecem na equação (3.3) por uma soma sobre todas as observações no conjunto de dados utilizado para estimar o modelo LCA de interesse, o que implica que $P(U)$ é substituído por sua distribuição empírica, resultando em:

$$P(V = s|C = C) = \frac{\sum_i^n P(C = c|U_i)P(V_i = s|U_i)}{P(C = c)} = \frac{\sum_i^n P(C = c|U_i)v_{is}}{P(C = c)}. \quad (3.4)$$

Os resultados obtidos com base nas equações (3.2) e (3.4) devem ser muito similares desde que o modelo ajuste bem aos dados e o tamanho da amostra seja suficientemente grande (Collins e Lanza, 2009).

Na maioria das aplicações de LCA, o pesquisador não deseja apenas construir um modelo de classes latentes (modelo de mensuração) com base em um conjunto de respostas, mas também relacionar as classes latentes a variáveis externas, usualmente referidas como covariáveis, preditores, variáveis independentes ou variáveis concomitantes (Vermunt, 2010). Extensões de LCA incluem a presença de covariáveis, que são utilizadas para entender que características podem predizer o pertencimento a uma classe latente, e a modelagem com respostas distais, em que os preditores são as classes latentes e a variável resposta é observada (Bakk e Kuha, 2021).

Abordagens com 1 e 3-etapas foram propostas originalmente para lidar com a extensão de LCA na presença de covariáveis, com incorporação de um modelo estrutural

ao modelo de mensuração (LCA básico). O procedimento em 1-etapa consiste na estimação simultânea dos modelos de mensuração e estrutural, incorporando um modelo de regressão logística multinomial para a variável latente em função de um conjunto de covariáveis (Vermunt, 2010). Neste caso, usa-se estimação via máxima verossimilhança com informação completa (FIML - do inglês *Full-Information Maximum Likelihood*) para integração de um modelo com estrutura latente (LCA) com um sistema de equações de um modelo de regressão (logístico multinomial). A estimação desses parâmetros, considerando um vetor de covariáveis \mathbf{L} , envolve a maximização da log-verossimilhança:

$$\begin{aligned} \log L_{FIML} &= \sum_{i=1}^n \log P(U = u_i | L_i) \\ &= \sum_{i=1}^n \log \sum_{c=1}^K P(C = c | L_i) P(U = u | C = c) \\ &= \sum_{i=1}^n \log \left[\sum_{c=1}^K \gamma_c(L_i) \prod_{j=1}^J \prod_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c}^{I(u_j=r_j)} \right]. \end{aligned} \quad (3.5)$$

O procedimento de estimação baseado na equação 3.5 encontra-se implementado na maior parte dos *softwares* estatísticos.

No entanto, pode ser mais conveniente a utilização do procedimento em 3-etapas, que é realizado da seguinte forma:

1. Um modelo de classes latentes é especificado para um conjunto de variáveis observadas (itens/indicadores) e os parâmetros são estimados com base na maximização da função log-verossimilhança definida pela Equação (3.1).
2. Obtém-se a predição de pertencimento individual às classes latentes usando-se o teorema de Bayes e alguma regra de atribuição para alocação de cada indivíduo em uma classe latente específica.
3. A alocação dos indivíduos às classes latentes é tratada como uma variável categórica observada e incluída como variável resposta no modelo de regressão logística (binário ou multinomial).

Apesar da simplicidade do procedimento em 3-passos descrito anteriormente, Bolck et al. (2004) demonstraram que, independentemente do método de atribuição (modal, aleatória ou proporcional) à classe latente, essa abordagem subestima as associações entre covariáveis e a variável latente. Quanto maior a quantidade de erro de classificação introduzido na segunda etapa, maior o viés nas estimativas dos parâmetros. Para resolver o problema, Bolck et al. (2004) propuseram um método de correção específico que envolve a modificação da terceira etapa. Tal método é denominado de método BCH (em 3-etapas) e é realizado da seguinte forma:

1. As covariáveis a serem incluídas no modelo estrutural e as atribuições às classes latentes são resumidas em uma tabela de frequência multidimensional.
2. Por meio de métodos de álgebra linear, as frequências desta tabela são reponderadas pelo inverso da matriz de erros de classificação. Tais erros são representados matematicamente pela diferença entre a frequência observada O_{ijk} e a frequência esperada E_{ijk} , em que i , j e k são índices que representam categorias específicas das covariáveis envolvidas no modelo, podendo variar de acordo com o número de categorias ou níveis das variáveis.
3. Um modelo de regressão logística para dados agregados é ajustado usando esta tabela de frequência reponderada como se fossem os dados observados.

Vermunt (2010) estende a abordagem BCH de 3-etapas através da maximização de uma função log-verossimilhança ponderada para dados agrupados, permitindo a inclusão não apenas de variáveis explicativas categóricas, mas também contínuas. A pseudo log-verossimilhança é reescrita em termos de observações individuais, em vez de padrões de covariáveis ponderados. Isso resulta em:

$$\begin{aligned} \log L_{BCH} &= \sum_{i=1}^N \sum_{s=1}^C v_{is} \sum_{c=1}^K d_{sc}^* \log P(C = c | \mathbf{L}_i) \\ &= \sum_{i=1}^N \sum_{c=1}^K v_{ic}^* \log P(C = c | \mathbf{L}_i) \end{aligned}$$

com v_{ic} sendo o peso de alocação em uma classe s , de acordo com a regra de alocação escolhida, e $v_{ic}^* = \sum_s v_{is} d_{sc}^*$, em que $v_{is} = P(V_i = s | U_i)$ e d_{sc}^* representa os elementos da matriz inversa \mathbf{D}^{-1} , com \mathbf{D} sendo definida como uma matriz de dimensão $C \times C$ com elementos $P(V = s, C = c)$. Além disso, Vermunt (2010) propõe um novo método de correção baseado em máxima verossimilhança (ML - do inglês *Maximum Likelihood*), que não requer a análise de dados ponderados. Esse novo procedimento denominado ML em 3-etapas envolve estimar as médias e variâncias específicas da classe por máxima verossimilhança enquanto corrige os erros de classificação. Neste método, o erro de classificação $P(V = s | C = c)$ é tratado como probabilidade conhecida de erro, implicando na maximização da seguinte verossimilhança:

$$\log L_{ML} = \sum_{i=1}^n \log \sum_{c=1}^K P(C = c | \mathbf{L}_i) P(V = s | C = c).$$

Nas abordagens em 3-passos pode-se introduzir os preditores relevantes, mantendo o modelo de mensuração fixo.

A Figura 3.1 apresenta esquematicamente LCA e suas extensões que são utilizadas nesta dissertação. Note que a Figura 3.1a descreve o modelo de mensuração de LCA, em

que a variável latente C é descrita com base em J indicadores observados, denotados por $U_j, j = 1, \dots, J$. Este modelo visa caracterizar a estrutura latente subjacente do fenômeno em estudo. A Figura 3.1b incorpora um modelo estrutural ao anterior, sendo conhecido como **LCA** com covariáveis. Neste caso, a variável latente C é afetada por um vetor de covariáveis $L_i = (L_{1i}, \dots, L_{pi})$, que são utilizadas para prever o pertencimento às classes latentes. Esta extensão do modelo inclui fatores externos para examinar e possivelmente explicar variações na estrutura latente identificada. Por fim, a Figura 3.1c ilustra a situação em que a variável latente categórica C atua como preditora de uma variável resposta observada Z , com objetivo de investigar como a variável latente influencia ou explica as variações do desfecho.

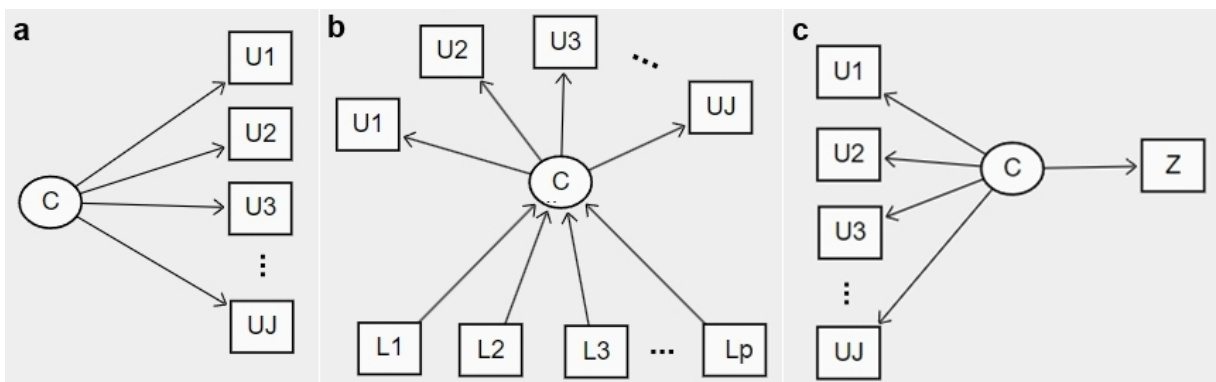


Figura 3.1: Diagramas de caminhos para ilustrar (a) Análise de Classes Latentes; (b) Análise de Classes Latentes com Covariáveis; e (c) Modelo com Respostas Distais.

Todos os procedimentos em 3-etapas descritos anteriormente foram estendidos para modelos com resposta distal e funcionam bem quando as suposições do modelo são satisfeitas. Caso não sejam, no entanto, as diferenças entre as estimativas desses métodos são ainda maiores do que eram para **LCA** com covariáveis. **Bakk e Kuha (2021)** mostraram como os métodos de correção em três etapas desenvolvidos por **Bolck et al. (2004)** e **Vermunt (2010)** podem ser adaptados à situação em que a variável latente é preditora de um ou mais desfechos distais categóricos ou contínuos. Apesar disso, ainda há uma limitada discussão na literatura para extensão destes métodos para situações em que tanto a exposição quanto a variável resposta são variáveis latentes categóricas, o que implica que se deve ajustar para erros de classificação tanto no preditor quanto na variável de desfecho (**Bakk e Kuha, 2021**).

3.2 Inferência Causal com Variáveis Latentes Categóricas

A utilização de dados observacionais para estimar efeitos causais de tratamento difere da abordagem com dados randomizados, impactando as condições de identificabilidade. Em estudos randomizados, garante-se a aleatorização da alocação do tratamento entre os participantes do estudo, resultando em grupos balanceados em relação às características observadas. No entanto, em dados provenientes de estudos observacionais, a seleção para o grupo de tratamento pode, por exemplo, seguir indicações clínicas, o que pode levar a desbalanceamento nas características dos grupos coletadas no início do estudo (Mayer, 2019). Nesse contexto, a consistência, a permutabilidade e a positividade, condições essenciais para a identificação de efeitos causais médios de tratamento, podem não ser atendidas. Assim, técnicas envolvendo a ponderação pelo inverso do escore de propensão (IPTW - do inglês *Inverse Probability of Treatment Weighting*) são relevantes para ajustar o viés de confundimento e permitir a inferência causal com dados de estudos observacionais (Clouth, Pauws, Mols, e Vermunt, 2022).

Métodos como IPTW e o pareamento com escores de propensão têm sido utilizados para estimar o efeito causal do tratamento em análise de classes latentes (LCA) com covariáveis (Lanza et al., 2013). Ambos os métodos permitem o ajuste da LCA e a estimação do efeito causal do tratamento simultaneamente. A inclusão de covariáveis observadas como preditoras da adesão às classes latentes é amplamente reconhecida na literatura como uma extensão significativa, proporcionando uma compreensão mais profunda de cada subgrupo identificado (Vermunt, 2010). No entanto, a estimação em uma etapa do modelo LCA com covariáveis, conforme apresentado na seção 3.1, pode introduzir viés na estimação do efeito causal do tratamento quando os dados são provenientes de estudos observacionais. Assim, Clouth et al. (2022) propõem incorporar o IPTW na LCA, de modo que a estimação do modelo de mensuração é feita totalmente separada da estimação do ATE. Essa abordagem é baseada em uma modificação da abordagem de três etapas proposta por Vermunt (2010) usando o IPTW na terceira etapa. Essa abordagem separa a estimação do modelo de mensuração da estimação do efeito causal do tratamento, permitindo a obtenção de estimativas robustas e não enviesadas para o efeito causal do tratamento em dados observacionais, levando em consideração as classes latentes identificadas na primeira etapa.

A incorporação de técnicas de escores de propensão em LCA evidenciou a necessidade de reexaminar a seleção e a interpretação de modelos, considerando o impacto dessas estratégias na avaliação causal. Os desafios incluem aspectos usuais da inferência causal em estudos observacionais (como o desbalanceamento da distribuição das variáveis

nos grupos de tratamento) e a suposição da **LCA** referente à invariância de mensuração entre grupos. No entanto, os avanços estatísticos têm possibilitado a obtenção de inferências mais precisas a partir de dados observacionais, sobretudo em situações envolvendo variáveis latentes. Segundo **Lanza et al. (2013)**, a abordagem analítica para inferência causal na **LCA** com covariáveis requer cinco etapas sequenciais:

1. **Seleção de Variáveis:** Engloba a seleção e definição clara das variáveis de confundimento e de exposição, e dos indicadores da variável latente.
2. **Estimação dos Escores de Propensão:** Considera-se que o modelo está corretamente especificado e deve ser posteriormente avaliada a suposição de suporte comum. O procedimento varia conforme o tipo de efeito causal estimado (**ATE** ou **ATT**) e a estratégia utilizada (pareamento ou ponderação).
3. **Cálculo de Pesos ou Pareamento:** A amostra ponderada ou pareada simula uma amostra aleatória, presumindo a inclusão adequada de todos os fatores de confusão.
4. **Condução da Análise de Classes Latentes:** Assume-se que os indicadores são apropriados para o ajuste do modelo de mensuração selecionado, que é adaptado aos dados ponderados ou pareados.
5. **Inclusão do Indicador de Exposição como Covariável:** A exposição atua como preditor da adesão às classes latentes, permitindo a estimação dos efeitos causais usando regressão logística, com a razão de chances fornecendo a escala para a medida do efeito causal.

Os escores de propensão podem ser incorporados na análise por meio do modelo **LCA** ponderado, que tem sido comumente empregado em estudos com amostragem complexa. Na subseção **3.2.1** descreve-se o contexto de aplicações desta metodologia e especifica-se como os pesos podem ser incluídos na verossimilhança da **LCA**.

3.2.1 Análise de Classes Latentes Ponderada

A amostragem complexa geralmente envolve técnicas com estratificação, conglomerados e pesos amostrais para assegurar que a amostra represente adequadamente a população em estudo (**Asparouhov, 2005; Patterson, Dayton, e Graubard, 2002**). Essas abordagens são comumente empregadas em pesquisas de grande escala, como levantamentos nacionais de saúde, demografia e opinião pública, onde a representatividade da amostra é essencial (**Patterson et al., 2002**). Quando a amostragem não é realizada com igual probabilidade de seleção, a incorporação dos pesos de amostragem é essencial para evitar a introdução de viés nos resultados da análise (**Asparouhov, 2005; Patterson et**

al., 2002). A análise de dados provenientes de pesquisas de amostras complexas requer métodos estatísticos especiais para considerar o desenho amostral e garantir conclusões válidas e generalizáveis para a população de interesse. Na análise de classes latentes em pesquisas de amostras complexas, é crucial incorporar os pesos amostrais para garantir uma representação apropriada da população em estudo. Essa abordagem é conhecida como o modelo ponderado de Análise de Classes Latentes (LCA) (Patterson et al., 2002).

O modelo de LCA ponderado estende o modelo de LCA considerando a complexidade do desenho amostral. Os pesos amostrais são integrados na função de verossimilhança, levando em conta a probabilidade de seleção de cada indivíduo na amostra (Patterson et al., 2002). Neste contexto, a pseudo-verossimilhança (PML - do inglês *Pseudo Maximum Likelihood*), um método de estimação estatística utilizado em contextos de amostragem complexa para lidar com pesos de amostragem desiguais, pode ser utilizada para estimar os parâmetros da LCA (Asparouhov, 2005). A estimação dos parâmetros do modelo levando em consideração os pesos amostrais w_i , envolve a maximização da seguinte PML ponderada

$$\log L = \sum_{i=1}^n w_i \log P(U_i = u_i) = \sum_{i=1}^n w_i \log \left[\sum_{c=1}^K \gamma_c \prod_{j=1}^J \prod_{r_j=1}^{R_j} \rho_{j,r_j|c}^{I(u_j=r_j)} \right]. \quad (3.6)$$

3.3 Mediação Causal com Variáveis Latentes Categóricas

A abordagem clássica para análise de mediação parte de certas premissas, dentre as quais, a suposição de que o mediador é observado e medido sem erro, o que nem sempre é verdadeiro. A situação em que múltiplos indicadores subjacentes ao mediador latente estão disponíveis ainda tem recebido pouca atenção na literatura de mediação causal. Quando existem múltiplas variáveis intermediárias (indicadoras) que podem ser consideradas para medir uma única variável subjacente (mas não observada), o uso de um mediador latente oferece vantagens de redução de dimensionalidade e incorporação do erro de mensuração (Albert et al., 2016). Adicionalmente é conhecido que ignorar o erro de mensuração do mediador pode ocasionar estimadores tendenciosos para os efeitos diretos e indiretos (Muthén e Asparouhov, 2015).

Em situações em que todas as variáveis são contínuas, com distribuição normal multivariada, existem metodologias estatísticas bastante difundidas, como os modelos de equações estruturais (SEM), que estendem o modelo de mensuração especificando ligações direcionadas (estruturais) entre a variável latente e outras variáveis (latentes ou observadas). Essa metodologia tem sido utilizada para lidar com análise de mediação envolvendo

variáveis latentes contínuas. [Albert et al. \(2016\)](#) apresentam metodologia considerando a estrutura de respostas potenciais em um modelo de equações estruturais generalizadas ([GSEM](#) - do inglês *Generalized Structural Equation Modeling*). Para difundir tais métodos, [Muthén e Asparouhov \(2015\)](#) apresentam conceitos fundamentais para tal discussão no contexto de [SEM](#).

Esta dissertação de mestrado, no entanto, concentra sua discussão nas situações em que os indicadores e as variáveis latentes são categóricos. Neste contexto, [Hsiao et al. \(2021\)](#) apresentam procedimentos de estimação para o efeito natural indireto ([NIE](#)) quando tanto o mediador (\tilde{M}) quanto o desfecho (\tilde{Y}) são variáveis latentes (provenientes de [LCA](#)), conforme ilustrado pelo diagrama apresentado na [Figura 3.2](#), em que k e z representam, respectivamente, o número de indicadores do mediador e do desfecho.

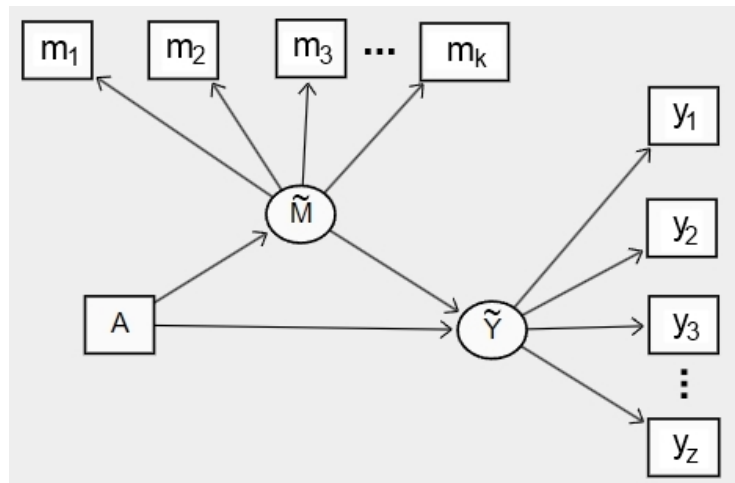


Figura 3.2: Diagrama das relações em um modelo simples de mediação latente (adaptado de Hsiao et al, 2021).

Os efeitos naturais indiretos e diretos são definidos por [Hsiao et al. \(2021\)](#) via o ajuste de dois modelos de regressão logística, considerando duas classes latentes tanto para \tilde{M} quanto para \tilde{Y} :

$$\log \left[\frac{P(\tilde{M} = 1|A = a)}{P(\tilde{M} = 2|A = a)} \right] = \beta_0 + \beta_1 a$$

$$\log \left[\frac{P(\tilde{Y} = 1|A = a, \tilde{M} = \tilde{m})}{P(\tilde{Y} = 2|A = a, \tilde{M} = \tilde{m})} \right] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m}.$$

As expressões utilizadas pelos autores não incluem a presença de covariáveis, nem a interação entre a exposição A e o mediador \tilde{M} . No entanto, esses modelos podem ser facilmente expandidos para acomodar tais situações ([Valeri e VanderWeele, 2013](#)), resul-

tando em

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{P(\tilde{M} = 1|A = a, L = l)}{P(\tilde{M} = 2|A = a, L = l)} \right] &= \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l \\ \log \left[\frac{P(\tilde{Y} = 1|A = a, \tilde{M} = \tilde{m}, L = l)}{P(\tilde{Y} = 2|A = a, \tilde{M} = \tilde{m}, L = l)} \right] &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l, \end{aligned}$$

em que $P(\tilde{M} = \tilde{m}|A = a, L = l)$ denota a probabilidade do mediador estar na m -ésima classe ($\tilde{M}=1$ ou $\tilde{M}=2$) dado que $A = a$ e $L = l$, enquanto $P(\tilde{Y} = \tilde{y}|A = a, \tilde{M} = \tilde{m}, L = l)$ denota a probabilidade da variável resposta estar na y -ésima classe ($\tilde{Y}=1$ ou $\tilde{Y}=2$) condicional a $A = a$, $\tilde{M} = \tilde{m}$ e $L = l$.

Na ocorrência de desfecho raro, o efeito natural indireto (NIE), por sua vez, quantificado na escala da razão de chances (OR - do inglês *Odds Ratio*), é dado por:

$$OR_{a,a^*|l}^{NIE}(a) = \frac{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)]}{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)]},$$

em que a^* e a são dois níveis da exposição A . Usando uma abordagem contrafactual, o efeito natural indireto (NIE) captura a mudança do desfecho, em média, se a exposição fosse controlada no nível $a = 1$, mas o mediador fosse alterado do nível do $a^* = 0$ para o nível $a = 1$. O NIE na escala da razão de chances fornece uma medida de quanto a mudança na variável mediadora afeta a relação entre a variável de exposição A e a variável desfecho Y , controlando-se outros fatores relevantes. Os erros padrão podem ser obtidos usando o método delta ou com técnicas de *bootstrapping*. Neste contexto, são geradas múltiplas amostras *bootstrap* a partir do conjunto de dados original através de procedimento com reposição. Cada amostra *bootstrap* tem o mesmo tamanho do conjunto de dados original, mas é construída permitindo que cada observação seja selecionada com uma certa probabilidade. Em seguida, a estatística de interesse OR(NIE) é calculada para cada uma das amostras *bootstrap*. Finalmente, o erro padrão é estimado utilizando a variabilidade das estatísticas calculadas nas amostras *bootstrap*. Geralmente, isso é feito tomando-se o desvio padrão das estatísticas *bootstrap*. Mais detalhes referentes ao método delta para esse estimador estão disponíveis no Apêndice B.1

Estudos de simulações foram conduzidos por Hsiao et al. (2021) para comparar o desempenho dos procedimentos em 1 e 3-passos e versões modificadas na análise de mediação envolvendo LCA, assumindo-se que \tilde{M} e \tilde{Y} eram variáveis com duas classes latentes e que todos os modelos foram especificados corretamente. Verificou-se que a qualidade do modelo de mensuração afeta a performance do processo de estimação, principalmente no procedimento padrão (atribuição modal) em 3 passos.

Como alternativa ao método descrito originalmente por Valeri e VanderWeele (2013), tem-se a proposta de Doretto et al. (2021) para estimar o NIE na escala da OR.

Neste método, tem-se que

$$OR_{a,a^*|l}^{NIE}(a) = \frac{A_{a,a|l}}{A_{a,a^*|l}}$$

em que

$$A_{a,a^*|l} = \frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a) e_m(a^*, l) \{1 + e_y(a, 0, l)\} + 1 + e_y(a, 1, l)}{e_m(a^*, l) \{1 + e_y(a, 0, l)\} + 1 + e_y(a, 1, l)}$$

com

$$e_m(a, l) = \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)$$

$$e_y(a, m, l) = \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)$$

Expandindo a formulação, obtém-se:

$$OR_{a,a^*|l}^{NIE}(a) = \frac{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}$$

Vale destacar que essa abordagem dispensa a necessidade de assumir que os eventos em análise sejam raros, tornando-a uma escolha viável em uma gama mais ampla de situações, conforme será ressaltado no Capítulo 4. Os erros padrão também podem ser obtidos usando o método delta ou por técnicas de bootstrapping. Mais detalhes referente ao método delta para este estimador estão disponíveis no Apêndice B.2.

A partir daqui, para simplificar, iremos nos referir às expressões para estimação da NIE na escala da OR, definidas anteriormente, por: (i) $OR_{V\&W}^{NIE}$ para a proposta de Valeri e VanderWeele (2013), que pressupõe eventos raros, e (ii) $OR_{Doretta}^{NIE}$ para a proposta de Doretta et al. (2021), que não requer eventos raros. Vale destacar que as metodologias originais para ambos estimadores não envolvem variáveis latentes. Nesta dissertação, iremos incorporar o erro de mensuração nas formulações anteriores através da adoção de métodos de estimação com variáveis latentes para os parâmetros explicitados nas expressões para $OR_{V\&W}^{NIE}$ e $OR_{Doretta}^{NIE}$.

A literatura sobre análise de mediação causal e LCA ainda é limitada. Apesar da adaptação metodológica apresentada por Hsiao et al. (2021), não há especificação dos critérios de identificação causal necessários para tais conclusões. Além disso, ainda existem lacunas na literatura sobre as implicações da escolha dos procedimentos de estimação para o efeito natural indireto (NIE) envolvendo modelos mais complexos (por exemplo, com maior número de classes tanto para o mediador quanto para o desfecho) e limitações envolvendo sua implementação computacional e disponibilidade em software estatístico.

3.3.1 Mediação Causal com Variáveis Latentes Categóricas com Mais de Duas Classes

Comumente, as variáveis latentes possuem mais do que duas classes. [Bray, Dziak, Patrick, e Lanza \(2019\)](#) e [Hsiao et al. \(2021\)](#) ressaltam que para os casos em que o número de classes do mediador (N_m) é maior do que dois (e o desfecho permanece com duas classes latentes), deve-se definir uma classe de referência e especificar $N_m - 1$ conjuntos de modelos de regressão, em que k varia de 1 até $N_m - 1$. No entanto, as expressões matemáticas não estão explicitadas na literatura. Aqui, apresentamos essas formulações além dos detalhes para outros contextos não encontrados na literatura.

Considere que A é a exposição binária, Y o desfecho binário e \tilde{M} o mediador com três classes latentes, em que a terceira classe é usada como referência. Assim, tem-se:

$$\log \left[\frac{P(\tilde{M} = k | A = a, L = l)}{P(\tilde{M} = 3 | A = a, L = l)} \right] = \beta_{0k} + \beta_{1k}a + \beta_{2k}^T l, k = 1, 2$$

$$\log \left[\frac{P(Y = 1 | A = a, \tilde{M} = \tilde{m}, L = l)}{P(Y = 2 | A = a, \tilde{M} = \tilde{m}, L = l)} \right] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l.$$

Observe que o modelo para o mediador é definido por uma regressão logística multinomial com $N_m - 1$ categorias, em que

$$\pi_k = \frac{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k}a + \beta_{2k}^T l)}{1 + \sum_{k=1}^{N_m-1} \exp(\beta_{0k} + \beta_{1k}a + \beta_{2k}^T l)}.$$

sendo que π_k representa a probabilidade de pertencimento à categoria k em relação à categoria de referência (neste exemplo, a categoria 3) do mediador, condicional à exposição A e às covariáveis L . Consequentemente, têm-se $N_m - 1$ NIE's, que podem ser definidos, na escala da OR, por:

$$OR_k^{NIE, Doretti} (a, a^*) = \frac{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_{0k} + \beta_{1k}a + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k}a + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_{0k} + \beta_{1k}a^* + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k}a^* + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}$$

[Hsiao et al. \(2021\)](#) sugerem que a média dos $N_m - 1$ NIE's seja considerada para estimar o NIE. Alternativamente, [Bray et al. \(2019\)](#) sugerem a apresentação dos $N_m - 1$ NIE's, em que cada estimador avalia como as diferentes categorias do mediador impactam indiretamente o desfecho.

Se, por outro lado, consideramos um mediador binário e um desfecho com múltiplas categorias, têm-se um modelo de regressão logística multinomial para o desfecho ([Lanza et al., 2013](#)). Seja A a exposição binária e N_y o número de classes da variável latente

(desfecho), tal que $z = 1, 2, \dots, N_y - 1$. Se $N_y = 3$ e M é um mediador com duas categorias, têm-se:

$$\log \left[\frac{P(M = 1|A = a, L = l)}{P(M = 2|A = a, L = l)} \right] = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l$$

$$\log \left[\frac{P(\tilde{Y} = z|A = a, M = m, L = l)}{P(\tilde{Y} = 3|A = a, M = m, L = l)} \right] = \theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} m + \theta_{3z} a m + \theta_{4z}^T l,$$

Nessa situação tem-se novamente dois NIEs, na escala da **OR**, que são definidas por:

$$OR_z^{NIE, Doretta} (a, a^*) = \frac{\frac{\exp(\theta_{2z} + \theta_{3z} a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}}{\frac{\exp(\theta_{2z} + \theta_{3z} a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}}$$

Pode-se ainda considerar que há casos na literatura em que existe a necessidade de compreender a complexa relação entre o mediador e o desfecho quando ambos são latentes e potencialmente com mais de duas classes cada um deles (**Witkiewitz, Roos, Tofighi, e Van Horn, 2018**). Neste cenário, para calcular os efeitos naturais indiretos considera-se os seguintes modelos de regressão logística multinomial para o mediador e para o desfecho, respectivamente, tal que

$$\pi_k = \frac{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k} a + \beta_{2k}^T l)}{1 + \sum_{k=1}^{N_m - 1} \exp(\beta_{0k} + \beta_{1k} a + \beta_{2k}^T l)}$$

$$\pi_z = \frac{\exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T z)}{1 + \sum_{k=1}^{N_y - 1} \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T z)}$$

em que π_k e π_z representam, respectivamente, as probabilidades de que o mediador e o desfecho assumam as categorias k e z , condicional à exposição A e as demais covariáveis L no modelo.

Assim, os $(N_m - 1)(N_y - 1)$ NIE's podem ser estimados, na escala da **OR**, pela expressão geral dada por:

$$OR_{k,z}^{NIE, Doretta} (a, a^*) = \frac{\frac{\exp(\theta_{2z} + \theta_{3z} a + \beta_{0k} + \beta_{1k} a + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k} a + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}}{\frac{\exp(\theta_{2z} + \theta_{3z} a + \beta_{0k} + \beta_{1k} a^* + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}{\exp(\beta_{0k} + \beta_{1k} a^* + \beta_{2k}^T l) \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{4z}^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_{0z} + \theta_{1z} a + \theta_{2z} \tilde{m} + \theta_{3z} a \tilde{m} + \theta_{4z}^T l)\}}}$$

A literatura é escassa para discutir as condições de identificação causal para todos os cenários que envolvem mediação causal com variáveis latentes categóricas e, sobretudo, quando o número de classes latentes é superior a 2. Estas condições são apresentadas no Capítulo **4**.

3.4 Propostas Metodológicas para Uso de Escores de Propensão na Mediação Causal com Variáveis Latentes Categóricas

A análise de mediação com base em contrafactuais por modelos estruturais marginais (MSMs) permite a avaliação de desfechos e mediadores de diversas naturezas, incorporando interações entre exposição e mediador. Os MSMs para contrafactuais aninhados, embora menos utilizados, são essenciais para modelar simultaneamente os efeitos naturais direto e indireto. Conforme discutido na seção 2.2.1, estes modelos permitem capturar os efeitos mediados de forma apropriada.

Lange et al. (2012) generalizam o método proposto por Hong (2010) para conduzir análise de mediação causal, o qual envolve a construção de um novo conjunto de dados replicando observações e ajustando os MSMs a partir desses dados expandidos, empregando ponderações adequadas para corrigir possíveis vieses. Esses métodos proporcionam uma abordagem robusta para analisar relações complexas entre exposição, mediador e desfecho. Os MSMs podem então ser ajustados a partir do novo conjunto de dados, regredindo o desfecho na exposição observada A e a variável contrafactual adicional A^* com base no novo conjunto de dados, e ponderando cada observação no conjunto de dados expandido com o peso

$$w_i = \frac{1}{P(A = A_i | L = L_i)} \frac{P(M = M_i | A = A_i^*, L = L_i)}{P(M = M_i | A = A_i, L = L_i)}.$$

Em algumas situações, o componente $\frac{1}{P(A = A_i | L = L_i)}$ pode ser instável para lidar com pequenas amostras. Estimadores mais estáveis podem ser obtidos utilizando pesos estabilizados dados por

$$w_s = \frac{P(A = A_i)}{P(A = A_i | L = L_i)} \frac{P(M = M_i | A = A_i^*, L = L_i)}{P(M = M_i | A = A_i, L = L_i)}.$$

No cenário de mediação causal com variáveis latentes, estamos propomos nesta seção uma extensão da estrutura delineada por Lange et al. (2012) para incorporar o erro de mensuração das variáveis latentes dentro do contexto de modelos estruturais marginais, conforme apresentado na Figura 3.3.

Para ilustrar, consideremos o caso mais simples, onde a exposição A é dicotômica. Suponhamos que o nosso desfecho \tilde{Y} seja latente, e o mediador M seja observado. Assumimos que A , \tilde{Y} , e M são influenciados por um vetor de covariáveis mensuradas L . A abordagem analítica para a mediação causal na LCA pode ser descrita pelas seguintes cinco etapas sequenciais:

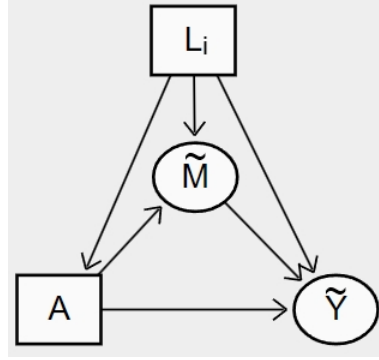


Figura 3.3: Diagrama das relações em um modelo de mediação latente com um conjunto de confundidores L (adaptado de Lange et al, 2012).

1. Ajustar um modelo de regressão logística para a exposição A , condicional ao conjunto de variáveis confundidoras L , utilizando os dados originais.
2. Ajustar um modelo de regressão logística para o mediador M , condicional às variáveis confundidoras L , utilizando os dados originais.
3. Criar um novo conjunto de dados repetindo cada observação original duas vezes e incluindo uma variável adicional A^* para capturar os 2 valores possíveis da exposição em relação ao caminho indireto. Para a primeira replicação da observação, A^* refere-se ao valor real da exposição (isto é, $A_i^* = A_i$), enquanto para a segunda replicação, A^* refere-se ao seu contrafactual (ou seja, $A_i^* = 1 - A_i$ quando $A = 0, 1$).
4. Calcular os pesos com base no novo conjunto de dados utilizando os modelos ajustados nas etapas 1 e 2. [Lange et al. \(2012\)](#) propõem o cálculo dos pesos utilizando a formulação de pesos estabilizados expressa por

$$w_s = \frac{P(A = A_i)}{P(A = A_i | L = L_i)} \frac{P(M = M_i | A = A_i^*, L = L_i)}{P(M = M_i | A = A_i, L = L_i)}.$$

5. Ajustar o modelo [LCA](#) com covariáveis incluindo apenas A e A^* como covariáveis e ponderando pelos pesos do passo anterior, tal que

$$g \left[\tilde{Y}_{a, M_a^*} \right] = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 a^*.$$

em que g é a função de ligação empregada para modelar a relação entre as variáveis latentes e as covariáveis. Aqui, g é o logito, que é utilizado para modelar a relação entre \tilde{Y}_{a, M_a^*} e as covariáveis A e A^* . Na etapa 5 o modelo ajustado possibilita a estimação dos efeitos naturais diretos e indiretos. Na escala da razão de chances, o efeito natural indireto é dado pela exponencial de θ_2 , enquanto o efeito natural direto é definido pela exponencial de θ_1 .

Considere agora um segundo caso, em que o mediador \tilde{M} seja latente, enquanto o desfecho Y é observado. Vamos continuar assumindo que a exposição A é dicotômica. Assumimos ainda que A , Y e \tilde{M} são influenciados por um vetor de covariáveis mensuradas L . Em relação ao procedimento descrito anteriormente, a abordagem analítica para a mediação causal com **LCA** sofre modificação nos passos 2 e 5 da seguinte forma:

- Passo 2: Ajusta-se o modelo **LCA** com covariáveis para o mediador \tilde{M} , condicionalmente às variáveis de confusão L , utilizando os dados originais.
- Passo 5: Ajusta-se um modelo de regressão logística incluindo apenas A e A^* como covariáveis, e ponderando-se pelos pesos obtidos no passo 4, conforme descrito anteriormente.

Considere ainda um terceiro caso, em que o mediador \tilde{M} e o desfecho \tilde{Y} são latentes, enquanto a exposição A continua sendo dicotômica. Assuma que A , \tilde{Y} e \tilde{M} são influenciados por um vetor de covariáveis mensuradas L . Neste terceiro caso estudado, há novamente modificações nos passos 2 e 5 em relação ao primeiro procedimento descrito nesta seção, de modo que:

- Passo 2: Ajusta-se o modelo **LCA** com covariáveis para o mediador \tilde{M} , condicionalmente às variáveis de confusão L , utilizando os dados originais.
- Passo 5: Ajusta-se o modelo **LCA** com covariáveis para o desfecho \tilde{Y} , incluindo-se apenas A e A^* como covariáveis e ponderando pelos pesos do passo 4 (anteriormente descrito).

Esta abordagem pode ser ainda estendida para situações em que existem mais do que duas classes latentes. Nesse caso, os mesmos argumentos apresentados na subseção **3.3.1** podem ser diretamente aplicados. Nos modelos que contém apenas o mediador latente, pode-se definir $N_m - 1$ efeitos naturais indiretos (NIEs); enquanto nos modelos em que apenas o desfecho é latente, haverá $N_y - 1$ NIEs, sendo que N_m e N_y representam, respectivamente, o número de classes para o mediador e o desfecho. Quando tanto o mediador quanto o desfecho são latentes, o número total de NIEs é dado por $(N_m - 1)(N_y - 1)$.

Capítulo 4

Identificação do Efeito Causal

O efeito de uma intervenção sobre um desfecho de interesse é tipicamente avaliada em termos de contrafactuais. Ou seja, buscamos comparar o que foi observado sob um determinado regime definido pela atribuição observada do tratamento com o que seria observado caso a atribuição tivesse sido outra (e.g. placebo). Essa concepção de efeito causal é problemática pois, obviamente, uma dessas quantidades é não observável. Uma forma de contornar este problema é passar de um efeito individual (i.e. no nível da unidade amostral) para um “efeito populacional”, de modo a considerar quantidades populacionais como valores esperados, quantis ou distribuições de probabilidade relativas a esses contrafactuais. Uma quantidade envolvendo variáveis potencialmente contrafactuais é identificada quando ela pode ser reescrita em termos de outras quantidades empiricamente observáveis. A possibilidade da identificação do efeito causal é, portanto, fundamental na pesquisa científica, pois permite a avaliação empírica de relações de causa e efeito. De modo geral, a identificação causal não é um processo trivial, pois a substituição das quantidades contrafactuais por quantidades observáveis demanda uma certa quantidade de pressupostos não testáveis. A quantidade e a forma dos pressupostos assumidos depende do método utilizados. Podemos dizer que, a grosso modo, há duas metodologias genéricas de identificação causal: uma baseada em grafos causais (Pearl et al., 2000) e equações estruturais e outra baseada em respostas potenciais (Rubin, 1974). Nesse contexto, os Gráficos Acrílicos Direcionados (DAGs - do inglês *Directed Acrylic Graphics*) emergem como uma ferramenta valiosa. Os DAGs oferecem uma representação visual das relações entre variáveis e auxiliam na definição de suposições essenciais para a identificação causal. A abordagem rigorosa da identificação causal, em conjunto com a orientação fornecida pelos DAGs, desempenha um papel essencial na obtenção de conclusões confiáveis sobre os efeitos causais. O trabalho desenvolvido nesta dissertação faz uso essencialmente do segundo enfoque. No entanto, o uso de grafos causais é especialmente útil em análises de mediação causal, pois oferece uma visualização apropriada do problema em questão

e serve de guia para o desenvolvimento metodológico subsequente. Nas próximas duas seções apresentamos uma breve introdução a estas duas abordagens.

4.1 Grafos Causais

Grafos são estruturas abstratas representadas por nós (ou vértices) e arestas. Num contexto de inferência causal, esses vértices representam as variáveis de interesse, i.e. aquelas variáveis que compõem o sistema estudado que incluem o tratamento (causa), o desfecho (efeito), os mediadores e os confundidores. As arestas, por outro lado, representam as relações de causa e efeito, de modo que se observamos no grafo uma relação do tipo $A \rightarrow Y$, isso significa que a variável A é entendida como causa de Y . Quando isso acontece, dizemos que o grafo é, na verdade, um grafo causal. Obviamente, grafos desempenham uma função importante para a inferência causal, pois fornecem uma representação visual das relações causais entre as variáveis. Note que a ausência de uma seta conectando duas variáveis implica a suposição de ausência de relação causal direta entre essas variáveis. Por outro lado, é possível que elas estejam ligadas indiretamente por uma sucessão de setas e variáveis intermediárias. Um caso simples desse tipo de conexão é ilustrado pelo arranjo $A \rightarrow M \rightarrow Y$. Note que, neste caso, a variável M atua como um mediador na relação causal entre A e Y . Como num grafo causal todas as arestas são setas partindo de uma “causa” e alcançando um “efeito”, dizemos que os grafos causais são direcionados. Além disso, uma sequência de arestas conectadas por vértices em comum é considerada um caminho no grafo. Grafos causais presumem também a ausência de ciclos, i.e. caminhos que sempre partem e retornam a um mesmo vértice. Por essas razões, grafos causais são também chamados de grafos acíclicos direcionados ou simplesmente DAG’s (*Directed Acyclic Graphs*) (Pearl et al., 2000).

No que segue é importante classificar adequadamente as relações entre as arestas. Neste contexto, chamamos de filhos as variáveis que são afetadas diretamente por outras variáveis, enquanto os pais são as variáveis que exercem influência direta sobre outras variáveis. Analogamente, descendentes são as variáveis que são afetadas indiretamente por outras no DAG, e ancestrais são as variáveis que influenciam outras variáveis indiretamente (Taddeo, Amorim, e Aquino, 2023). Usando essa estrutura, determinadas regras que incluem critérios para identificação causal podem ser determinadas (Pearl et al., 2000). Tais regras dependem do reconhecimento de diversas estruturas ou padrões básicos de dependência (cadeias, bifurcações e colisores) entre variáveis do DAG. Por exemplo, se duas variáveis distintas são pais de uma terceira variável como na estrutura $X_1 \rightarrow B \leftarrow X_2$, então a variável (B) representa o que denominamos colisor. Vale observar que num grafo deste tipo, as variáveis X_1 e X_2 são marginalmente independentes, porém,

quando condicionamos em B , elas se tornam dependentes, ilustrando uma possível fonte de viés de seleção. Outros padrões de dependência são importantes na identificação causal via DAG's. Para uma exposição mais detalhada, remetemos o leitor às referências já citadas.

Com base nestas classificações e padrões de dependência, podemos estabelecer critérios gráficos para a identificação causal que se baseiam no “bloqueio” dos caminhos confundindo a relação entre as variáveis de interesse, de modo que alterações na distribuição do desfecho possam ser efetivamente creditadas a uma exposição/tratamento (Taddeo et al., 2023). Esses caminhos (*backdoor paths*) confundindo a relação causal entre duas variáveis são aqueles caminhos que nos seus extremos apontam para ambas as variáveis e que também não contém em seu interior nenhuma variável colisora. Obviamente, a presença de uma variável colisora no caminho naturalmente o bloquearia, pois as variáveis à esquerda da variável colisora seriam independentes das variáveis à direita dela (como observado no parágrafo anterior). Na ausência de variáveis colisoras, tais caminhos podem ser “bloqueados” se consideramos as distribuições condicionadas em alguma variável desse caminho. Caminhos que podem ser bloqueados neste sentido são chamados d-separáveis e os critérios para tanto são chamados critérios de d-separação. O termo “d-separação” denota que as variáveis estão direcionalmente separadas no DAG, implicando que todos os caminhos entre elas estão bloqueados, ou seja, indicando independência condicional. Estes critérios podem ser usados de múltiplas maneiras para a identificação causal. As duas formas mais conhecidas são os chamados critérios das portas de frente e de trás (*frontdoor criterion* e *backdoor criterion*) (Pearl et al., 2000; Taddeo et al., 2023).

Em situações mais complexas, é importante determinar o conjunto mínimo de variáveis a serem ajustadas para obter resultados causais válidos, especialmente quando há vários padrões básicos de dependência nos caminhos confundindo as variáveis de interesse. Neste sentido, os critérios citados acima indicam com base no DAG os ajustes mínimos necessários para obter conclusões causais válidas. Por exemplo, estabelece-se que um caminho está bloqueado quando se faz um ajuste para um não colisor ou qualquer descendente deste. O ajuste por um colisor, por sua vez, limita a d-separação, tornando-se uma fonte de viés e novos ajustes devem ser considerados.

4.2 Respostas Potenciais em Inferência Causal

O segundo enfoque possível para inferência causal é baseado em respostas potenciais e também é conhecido como modelo de Rubin. Para definir mais precisamente esta abordagem, representaremos o desfecho por Y , o tratamento por A e eventuais confundidores por L . Tipicamente, assume-se que tais variáveis são observáveis. Para definir

o efeito causal em termos de contrafactuais, consideramos adicionalmente as chamadas respostas potenciais denotadas por Y^a . Essas variáveis representam o valor que o desfecho assumiria caso o tratamento fosse alocado no “nível” a . O nome ‘potencial’ resulta do fato que o tratamento alocado não necessariamente foi neste nível a , de modo que Y^a é contrafactual. No entanto, é evidente que nada impede que o tratamento tenha sido alocado em tal nível. Neste caso é razoável esperar que o desfecho observado e a resposta potencial coincidam. Se considerarmos dois níveis de tratamento distintos, digamos, a e a^* , o efeito causal será qualquer contraste entre as respostas potenciais Y^a e Y^{a^*} .

A forma desse contraste dependerá da natureza dos dados, do tipo da análise a ser realizada e dos interesses do pesquisador. No Capítulo 2 apresentamos algumas das medidas que particularmente nos interessam. Porém, é razoável assumir que a maioria dessas medidas pode ser escrita em termos de quantidades do tipo $E[Y^a]$. Por exemplo, para desfechos binários, a razão de riscos e a razão de chances definidas no capítulo 2 são dadas por

$$RR = \frac{P(Y^a = 1)}{P(Y^{a^*} = 1)} = \frac{E[Y^a]}{E[Y^{a^*}]}$$

e

$$OR = \frac{P(Y^a = 1)/P(Y^a = 0)}{P(Y^{a^*} = 1)/P(Y^{a^*} = 0)} = \frac{E[Y^a]/(1 - E[Y^a])}{E[Y^{a^*}]/(1 - E[Y^{a^*}])}.$$

Neste contexto, portanto, a questão da identificação causal se resume a saber sob quais condições podemos descrever $E[Y^a]$ em termos de quantidades estimáveis a partir das observações $\{(Y_i, A_i, \mathbf{L}_i) : i = 1, \dots, n\}$ e de que forma elas são estimadas. Como já observado anteriormente, a identificação causal depende de hipóteses (que podem variar conforme a metodologia adotada) não testáveis. Por exemplo, quando usamos DAG’s, a própria estrutura do DAG compõe uma dessas hipóteses não testáveis. No modelo de Rubin, por outro lado, há duas hipóteses bastante gerais que são quase onipresentes.

A primeira delas é conhecida como **SUTVA** (*Stable Unit Treatment Value Assumption* ou “Hipótese de Valor de Tratamento Estável para a Unidade”) ou como hipótese de consistência. A **SUTVA** desempenha um papel crucial, como destacado por **Morgan e Winship** (2015), e é composto por duas partes fundamentais:

- (i) **Não interferência**: diferentes unidades amostrais não são afetadas pelas alocações atribuídas a outras unidades amostrais.
- (ii) **Versão única do tratamento**: inexistem versões distintas do mesmo tratamento.

As condições acima se traduzem na seguinte condição de consistência

$$Y = Y^a, \text{ se } A = a.$$

Em particular, se A é binária com $A \in \{0, 1\}$ em que $A = 0$ denota, digamos, controle ou placebo e $A = 1$ denota tratamento, então a condição de consistência pode ser reescrita na sua forma mais convencional

$$Y = AY^1 + (1 - A)Y^0.$$

Por fim, vale notar que a **SUTVA** tem limitações, uma vez que interferências entre unidades e variações nas versões dos tratamentos podem ocorrer. Portanto, é crucial conduzir estudos detalhados para avaliar a aplicabilidade da **SUTVA**, uma vez que a quebra dessa suposição pode afetar a confiabilidade das inferências causais (Morgan e Winship, 2015).

A segunda condição “fundamental” em inferência causal é chamada de condição de ignorabilidade (e também conhecida como condição de permutabilidade ou inexistência de confundimento não mensurável). Segundo essa condição, a seguinte condição deve valer:

$$A \perp Y^a | \mathbf{L}$$

para todo a . Basicamente, essa condição significa que dentro de cada “estrato” determinado por \mathbf{L} , a alocação de tratamento observada se comporta da mesma maneira que num estudo aleatorizado (dentro daquele estrato). Obviamente, como as fórmulas de identificação causal fazem uso dessa hipótese, está implícita em toda análise que todos os confundidores estão sendo mensurados. Evidentemente, trata-se de uma condição não testável por dois motivos: não temos como saber se todos os confundidores estão sendo levados em conta e tampouco podemos ter certeza de que os dados observados emulam os resultados de um experimento aleatorizado.

Para ilustrar as hipóteses de consistência e de ignorabilidade em ação, note que

$$\begin{aligned} E[Y^a] &= EE[Y^a | \mathbf{L}] \text{ (esperanças iteradas)} \\ &= EE[Y^a | A = a, \mathbf{L}] \text{ (ignorabilidade)} \\ &= EE[Y | A = a, \mathbf{L}] \text{ (consistência)} \end{aligned}$$

e que o último elemento desta sequência de igualdades é perfeitamente estimável a partir dos dados. Em particular, as duas medidas ilustradas no início desta seção podem ser estimadas a partir das identidades

$$RR = \frac{EE[Y | A = a, \mathbf{L}]}{EE[Y | A = a^*, \mathbf{L}]}$$

e

$$OR = \frac{EE[Y | A = a, \mathbf{L}] / (1 - EE[Y | A = a, \mathbf{L}])}{EE[Y | A = a^*, \mathbf{L}] / (1 - EE[Y | A = a^*, \mathbf{L}])}.$$

4.3 Mediação Causal

A partir de uma representação estrutural do fenômeno de interesse via DAG em que cada conexão representa uma relação de causa e efeito, podemos nos perguntar a respeito de relações mais complicadas como, por exemplo, a força de uma relação causal mediada por uma ou mais variáveis. Naturalmente surge também a questão de como decompor essa força em termos das relações indiretas, isto é, mediadas, e das relações diretas, ou seja, livres de quaisquer mediadores. É também natural conjecturar que o efeito total de uma variável sobre outra deve ser igual à composição dos efeitos diretos e indiretos. A forma dessa composição deverá, é claro, depender da forma com que o efeito é mensurado.

Classicamente, a análise de mediação se restringia aos modelos lineares normais, caso em que os efeitos direto e indireto eram definidos de forma bem específica em termos dos parâmetros das equações (lineares) estruturais. No entanto, esse enfoque é problemático por duas razões: primeiro, ele não é facilmente generalizado para outras instâncias e, segundo, sua interpretação causal não é clara. Uma formulação em termos de respostas potenciais, no entanto, foi proposta por [Pearl \(2015\)](#), a qual, por sua vez, possui essas características. Em linhas gerais, os chamados efeitos naturais direto e indireto, como definidos por [Pearl \(2015\)](#), são dados por

$$NDE = E[Y_{aM_{a^*}} - Y_{a^*M_{a^*}}]$$

e

$$NIE = E[Y_{aM_a} - Y_{aM_{a^*}}],$$

respectivamente. Observe que agora as respostas potenciais dependem de dois termos, de modo que $Y_{aM_{a^*}}$ denota o valor que o desfecho alcançaria se o tratamento fosse fixado no nível a e a variável mediadora fosse fixada no valor que ela teria caso o tratamento fosse a^* . Embora aparentemente complicado, o conceito é simples de entender se pensamos que o efeito natural direto é o efeito que uma alteração no tratamento teria sobre o desfecho se a variável mediadora ficasse mantida artificialmente no nível do tratamento a^* (e.g. placebo ou não-tratamento). Por outro lado, o efeito natural indireto é o efeito que uma alteração no tratamento teria sobre o desfecho se afetasse o desfecho apenas através da variável mediadora, mas nunca diretamente.

Vale notar que essas definições de efeitos direto e indireto são absolutamente não-paramétricas e, portanto, não fazem nenhuma referência à linearidade ou normalidade do modelo. Além disso, elas são facilmente generalizáveis para outras escalas de dados como, por exemplo, dados binários ou de contagem. Para tanto, basta definir os efeitos

em termos de funções de ligação g e h de forma que

$$g(NDE) = h(E[Y_{aM_a^*}]) - h(E[Y_{a^*M_a^*}])$$

e

$$g(NIE) = h(E[Y_{aM_a}]) - h(E[Y_{aM_a^*}]).$$

Por exemplo, para dados binários, a escolha natural para a função de ligação seria $h(\cdot) = \text{logit}(\cdot)$. Neste caso em particular, se tomarmos $g(\cdot) = \log(\cdot)$, concluímos que os efeitos naturais direto e indireto representam razões de chances. De fato, se considerarmos o NIE, teremos

$$\begin{aligned} \log(NIE) &= \text{logit}(E[Y_{aM_a}]) - \text{logit}(E[Y_{aM_a^*}]) \\ &= \log OR(E[Y_{aM_a}], E[Y_{aM_a^*}]) \\ &= \log \frac{E[Y_{aM_a}]/(1 - E[Y_{aM_a}])}{E[Y_{aM_a^*}]/(1 - E[Y_{aM_a^*}])} \end{aligned}$$

e, conseqüentemente, temos efeito natural indireto na escala OR que, para distinguir daquele efeito indireto na escala contínua, denotaremos por OR_{a,a^*}^{NIE} . Ou seja,

$$OR_{a,a^*}^{NIE} = OR(E[Y_{aM_a}], E[Y_{aM_a^*}]) = \frac{E[Y_{aM_a}]/(1 - E[Y_{aM_a}])}{E[Y_{aM_a^*}]/(1 - E[Y_{aM_a^*}])}.$$

Por fim, ainda em relação a este caso particular, observamos que, de forma totalmente análoga, temos que o efeito natural direto na escala OR é dado por

$$OR_{a,a^*}^{NDE} = \frac{E[Y_{aM_a^*}]/(1 - E[Y_{aM_a^*}])}{E[Y_{a^*M_a^*}]/(1 - E[Y_{a^*M_a^*}])}.$$

Outra característica que deve ser observada é o fato de que o efeito total é independente da escala. De fato,

$$\begin{aligned} g(NIE) + g(NDE) &= [h(E[Y_{aM_a}]) - h(E[Y_{aM_a^*}])] + [h(E[Y_{aM_a^*}]) - h(E[Y_{a^*M_a^*}])] \\ &= h(E[Y_{aM_a}]) - h(E[Y_{a^*M_a^*}]), \end{aligned}$$

sendo os termos da última igualdade o valor que o desfecho assumiria para um único nível de tratamento fixado. Como, evidentemente, $Y_{aM_a} = Y_a$, concluímos que

$$g(NIE) + g(NDE) = h(E[Y_a]) - h(E[Y_{a^*}]) = g(TE),$$

onde TE denota o efeito total de uma intervenção A sobre um desfecho Y . Em particular, retomando a ilustração acima para o caso em que Y é binário, concluímos que

$$OR_{a,a^*}^{TE} = OR_{a,a^*}^{NIE} \cdot OR_{a,a^*}^{NDE},$$

em que OR_{a,a^*}^{TE} denota o efeito total na escala OR.

Assim como ocorre com o modelo de Rubin em sua forma usual (seção anterior), as quantidades de interesse na análise de mediação causal são definidas em termos de elementos contrafactuais. Portanto, precisamos determinar condições sob as quais tanto o NDE quanto o NIE são identificados e, nestes casos, determinar fórmulas e métodos para avaliação destas medidas em termos das observações disponíveis. A situação aqui é mais complexa, pois envolve duas respostas contrafactuais: uma do tipo usual envolvendo a variável mediadora e outra mais complexa chamada resposta contrafactual encaixada do tipo $Y_{aM_{a^*}}$. Logo, devemos esperar, como de fato é o caso, que as condições que eram suficientes para a identificação do efeito total não sejam suficientes no caso de mediação causal. Um conjunto de hipóteses suficientes para a identificação causal é o seguinte:

1. Inexistência de confundimento não mensurado entre o tratamento e o desfecho:

$$A \perp Y_{am} | \mathbf{L}.$$

2. Inexistência de confundimento não mensurado entre o mediador e o desfecho (dado A):

$$M \perp Y_{am} | A, \mathbf{L}.$$

3. Inexistência de confundimento não mensurado entre o tratamento e o mediador:

$$A \perp M_a | \mathbf{L}.$$

4. Inexistência de confundimento não mensurado entre o mediador e o desfecho que seja afetado pelo tratamento:

$$M_{a^*} \perp Y_{am} | \mathbf{L}.$$

Além dessas condições, também assumimos um análogo da condição de consistência para análise de mediação causal, a saber,

$$Y = Y_{aM_a}, \text{ se } A = a.$$

Vale ainda observar que, como já observado anteriormente, existem variações dessas condições que se aplicam em situações diferentes como, por exemplo, a suposição de ignorabilidade sequencial discutidas em [Albert et al. \(2016\)](#); [Imai, Keele, e Tingley \(2010\)](#). Porém, para nossos fins, as condições usuais listadas acima são suficientes.

Enfim, satisfeitas tais condições, podemos facilmente identificar o NIE e o NDE na escala contínua. Caso o desfecho seja binário, as derivações se complicam um pouco e algumas aproximações, i.e. simplificações, foram propostas. Em particular, uma boa aproximação é obtida se assumimos que o evento (indicado por Y) é raro ([Valeri e VanderWeele, 2013](#)). Outros enfoques, no entanto, não fazem uso dessa aproximação às custas

da simplicidade do modelo final (Doretto et al., 2021). Esta última abordagem é aplicável quando tanto o desfecho quanto o mediador são variáveis binárias (observadas), oferecendo interpretações diretas e robustas, independentemente da raridade dos eventos.

Supondo os seguintes modelos para a mediação e para o desfecho, respectivamente,

$$\text{logit} \{P(M = 1|A = a, L = l)\} = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l,$$

$$\text{logit} \{P(Y = 1|A = a, M = m, L = l)\} = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 am + \theta_4^T l,$$

assumindo que ambos são bem especificados e, finalmente, que não há violação das suposições de identificação discutidas anteriormente, podemos descrever o NIE por meio da seguinte expressão

$$\begin{aligned} OR^{NIE}(a, a^*|l) &= \frac{E[Y_{aM_a}]/(1 - E[Y_{aM_a}])}{E[Y_{aM_{a^*}}]/(1 - E[Y_{aM_{a^*}}])} \\ &= \exp \left[\log \left\{ \frac{P(Y_{aM_a} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_a} = 1|l)\}}{P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l)\}} \right\} \right] \\ &= \exp [\text{logit} \{P(Y_{aM_a} = 1|l)\} - \text{logit} \{P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l)\}]. \end{aligned}$$

Substituindo as probabilidades pelas expressões envolvendo os parâmetros dos modelos para o mediador e para o desfecho, temos

$$OR^{NIE}(a, a^*|l) = \frac{e^{\theta_2 + \theta_3 a} e_m(a, l) [1 + e_y(a, 0, l)] + 1 + e_y(a, 1, l)}{e_m(a, l) [1 + e_y(a, 0, l)] + 1 + e_y(a, 1, l)} \cdot \frac{e_m(a^*, l) [1 + e_y(a, 0, l)] + 1 + e_y(a, 1, l)}{e^{\theta_2 + \theta_3 a} e_m(a^*, l) [1 + e_y(a, 0, l)] + 1 + e_y(a, 1, l)},$$

em que $e_y(a, m, l) = \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 am + \theta_4^T l)$, e $e_m(a, l) = \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)$. Doretto et al. (2021) utilizam a expressão completa sem fazer da suposição de desfecho raro, tornando a metodologia aplicável em um espectro mais amplo de cenários. Por fim, a $OR_{a, a^*|l}^{NIE}(a)$ pode ser reescrita como:

$$OR_{Doretto}^{NIE}(a, a^*|l) = \frac{A_{a, a|l}}{A_{a, a^*|l}},$$

em que

$$A_{a, a^*|l} = \frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a) e_m(a^*, l) \{1 + e_y(a, 0, l)\} + 1 + e_y(a, 1, l)}{e_m(a^*, l) \{1 + e_y(a, 0, l)\} + 1 + e_y(a, 1, l)}.$$

Expandindo a expressão acima, temos:

$$OR_{Doretto}^{NIE}(a, a^*|l) = \frac{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}{\frac{\exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l) \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_4^T l)\} + \{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 \tilde{m} + \theta_3 a \tilde{m} + \theta_4^T l)\}}}.$$

A derivação matemática completa da fórmula de $OR_{Doretto}^{NIE}$ pode ser encontrada no Apêndice 1 do artigo Doretto et al. (2021). O Apêndice 2 do mesmo artigo explora as implicações da não suposição de raridade do evento em sua formulação.

Por outro lado, Valeri e VanderWeele (2013) baseiam-se na suposição de que o desfecho Y é raro, caso em que $e_y(a, 0, l)$ e $e_y(a, 1, l)$ tendem a zero. Segue daí que a razão de chances $OR_{a,a^*|l}^{NIE}$ é expressa como

$$OR_{VW}^{NIE}(a, a^*|l) \sim \frac{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)]}{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)]}.$$

A derivação matemática detalhada da fórmula de $OR_{V\&W}^{NIE}$ está disponível no material suplementar do artigo Valeri e VanderWeele (2013).

No contexto de modelos de mediação causal com mediadores e/ou desfechos binários, a identificação dos efeitos causais pode ser mantida mesmo quando o desfecho não é raro, utilizando a formulação proposta por Doretti et al. (2021). No entanto, é fundamental compreender que a identificação do efeito causal é um processo que depende da integração das suposições fundamentais de inferência causal com as condições representadas nos diagramas causais, conforme detalhado nas Tabelas 2.1 e 2.3 do Capítulo 2.

Nesta dissertação, esta metodologia é estendida ao incorporar variáveis latentes nos papéis de mediador e/ou desfecho, conforme descrito no Capítulo 3.

4.3.1 Mediação Causal com Variáveis Latentes

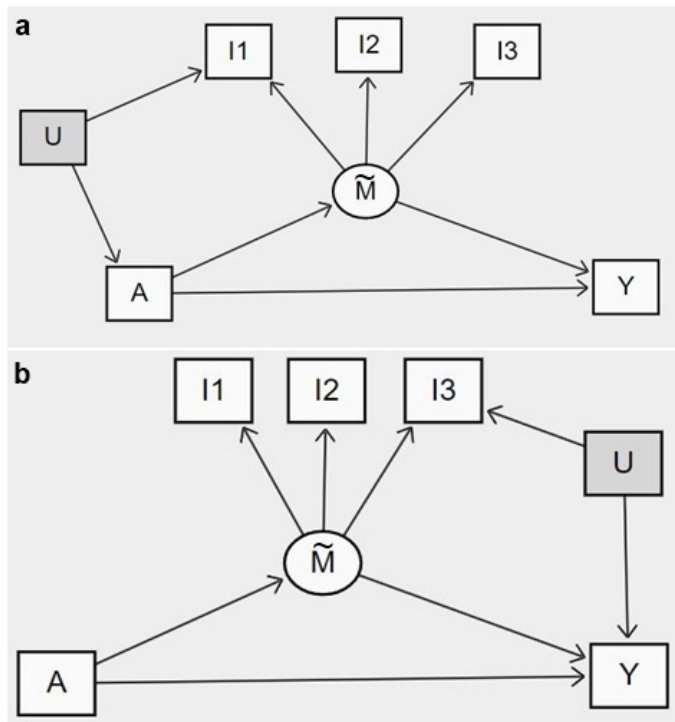


Figura 4.1: Diagrama com violação da identificação da mediação causal: existência de confundidor não mensurado.

Particularmente, quando lidamos com um modelo de mediação que envolve variáveis latentes, além das suposições relacionais estabelecidas na Tabela 4.1, que garantem a identificação do efeito causal, devemos considerar algumas relações adicionais:

- (i) assume-se que não há variáveis confundidoras não mensuradas que afetem os indicadores da variável não diretamente observada (A e \tilde{M} , ou \tilde{M} e Y); e
- (ii) assume-se que os indicadores das variáveis latentes não influenciam outras variáveis no mecanismo causal.

Alguns exemplos de DAGs com má-especificação das condições de identificação causal para análise de mediação são apresentados através das Figuras 4.1-4.3. As Figuras 4.1a e 4.1b ilustram cenários em que as variáveis estão direcionalmente conectadas através de um confundidor não mensurado (U) resultando em um caminho aberto entre A e Y .

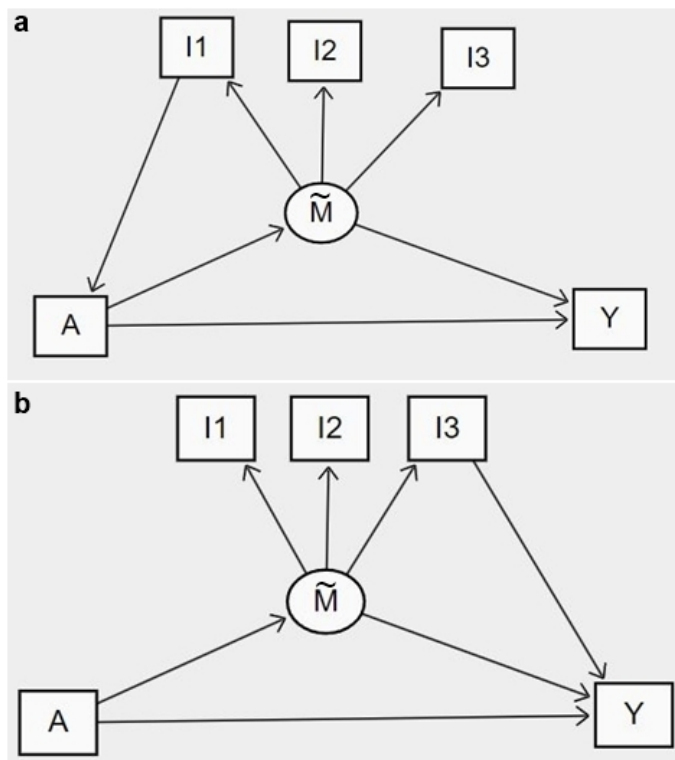


Figura 4.2: Diagrama com violação da identificação da mediação causal: Indicador de variável latente conectada com exposição ou desfecho.

A violação da identificação causal da Figura 4.2a ocorre devido à presença de uma relação entre o indicador e a exposição, o que viola a suposição de precedência temporal. Adicionalmente, na Figura 4.2b I_3 atua como mediador, resultando em um cenário com múltiplos mediadores, que requer outras estratégias para decomposição do efeito de A em Y .

Quando um modelo de mediação inclui duas variáveis latentes - mediadora e desfecho - é crucial garantir que os indicadores da variável mediadora não estejam relacionados aos indicadores da variável resposta. A Figura 4.3 retrata essa condição, ilustrando um cenário no qual o mediador e o desfecho são medidos por três indicadores, e há uma relação entre alguns destes indicadores. Nesse contexto, J_1 é um colisor no DAG, e ajustar por colisores não é recomendado.

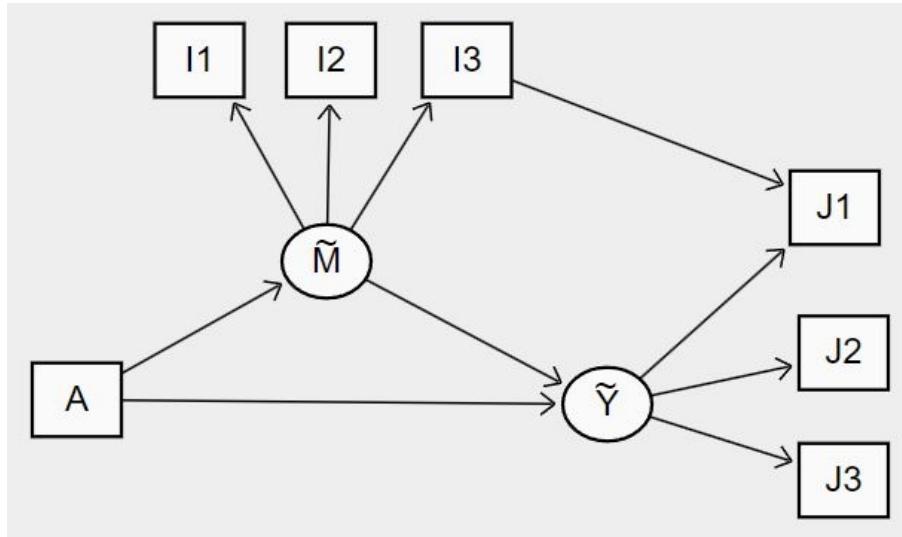


Figura 4.3: Diagrama com violação da identificação da mediação causal: Indicadores de Variáveis Latentes em um Modelo de Mediação.

Quando variáveis latentes são incorporadas ao modelo de mediação, surgem pressupostos associados à avaliação do ajuste do modelo de [LCA](#). A qualidade do ajuste da [LCA](#) é importante para a identificação causal envolvendo: a entropia, a separação e a homogeneidade das classes e o número de indicadores (especificação correta do modelo). O objetivo principal dessa avaliação é garantir que o modelo represente de maneira precisa e adequada a estrutura subjacente dos dados. As suposições correspondentes a essas avaliações estão detalhadas na Tabela 4.1. Adicionalmente, em situações em que tanto o mediador quanto o desfecho são variáveis binárias, a suposição de eventos raros pode desempenhar um papel crítico na identificação do efeito causal.

Tabela 4.1: Condições para identificabilidade do efeito causal e definições relevantes no modelo de mediação incorporando variáveis latentes.

Condições/Definições	Breve Explicação
<p><i>Suposições (Gerais) para Identificação do Efeito Causal</i></p> <p>Consistência</p> <p>Permutabilidade/Ignorabilidade</p> <p>Positividade</p>	<p>Inexistência de múltiplas versões do tratamento e não interferência entre as unidades amostrais.</p> <p>Mecanismo de alocação de tratamento independente das respostas potenciais dentro dos “estratos” determinados pelas covariáveis.</p> <p>A probabilidade de receber cada nível de tratamento condicional nas covariáveis é maior que zero.</p>
<p><i>Suposições para identificar efeito causal mediado</i></p> <p>Relações entre desfecho e tratamento, desfecho e mediador, e tratamento e mediador</p> <p>Condição de Identificação</p>	<p>Ausência de confundidor não mensurado em todas estas relações.</p> <p>Ausência de confundidor afetado pelo tratamento na relação entre o mediador e desfecho.</p>
<p><i>Métodos com Escores de Propensão</i></p> <p>Ignorabilidade forte</p> <p>Modelo para escores de propensão</p>	<p>Suposições de ignorabilidade e positividade, com probabilidades condicionais nos escores de propensão.</p> <p>O modelo está corretamente especificado e inclui todos os confundidores relevantes para as relações entre as variáveis de exposição, mediador e desfecho.</p>
<p><i>Modelos para variáveis latentes categóricas</i></p> <p>Alta entropia</p> <p>Erro de mensuração</p>	<p>Modelo está bem especificado, com erro de classificação reduzido .</p> <p>Deve ser incorporado para estimação dos parâmetros.</p>

No próximo capítulo são apresentados resultados de estudos de simulação conduzidos com objetivos de avaliar as propriedades dos estimadores do NIE em amostras finitas, e de descrever o impacto de violações dos critérios fundamentais de identificação causal em análises de mediação com variáveis latentes.

Capítulo 5

Estudos de Simulação

Este capítulo avalia as propriedades dos estimadores para o efeito natural indireto (NIE = *Natural Indirect Effect*, em inglês) em amostras finitas nos modelos com variáveis latentes categóricas. Apesar de haver alguma discussão sobre este tipo de estimação no artigo do Hsiao et al. (2021), ainda há escassez de estudos prévios sobre as propriedades dos estimadores para NIE, com ausência de conexão com os critérios de identificação causal. Também não foi encontrada avaliação prévia do estimador proposto por Doretto et al. (2021), especialmente para a variância do NIE. Adicionalmente, os estudos de simulação propostos são fundamentais, pois metodologias existentes para estimação do NIE foram estendidas nesta dissertação para incorporar variáveis latentes como mediador e/ou desfecho. Além disso, há carência de avaliação em modelos mais complexos, considerando elementos como interações e confundidores.

O capítulo está organizado em cinco subseções, sendo as quatro primeiras correspondentes a estudos de simulação com objetivos e métodos específicos. Nas subseções 5.1 - 5.3 são avaliados os estimadores propostos por Valeri e VanderWeele (2013) e por Doretto et al. (2021) [descritos no Capítulo 4], que foram estendidos para variáveis latentes categóricas nesta dissertação. Na subseção 5.4 são avaliadas metodologias que incluem escores de propensão e variáveis latentes categóricas na estimação do efeito natural indireto [descrita no Capítulo 3]. Em todos os estudos de simulação, consideramos modelos com diferentes números de indicadores para os seguintes tipos de variáveis latentes nos modelos de mediação:

- (i) Mediador e desfecho são latentes (Figura 5.2);
- (ii) Mediador é latente (Figura 5.3);
- (iii) Desfecho é latente (Figura 5.4).

A subseção 5.1 examina situações que satisfazem as condições fundamentais para identificação causal quando as variáveis latentes possuem apenas duas classes (Simulação

1). Na subseção 5.2 são avaliados cenários com violação das suposições de identificação causal e incorporação de interação entre exposição e mediador quando as variáveis latentes têm duas classes. A subseção 5.3, por sua vez, é definida para situações que envolvem variáveis latentes com mais de duas classes (Simulação 3). Adicionalmente, na subseção 5.4 o impacto da inclusão de escores de propensão na estimação do efeito natural indireto é avaliado (Simulação 4).

Os critérios utilizados na avaliação da propriedades assintóticas dos estimadores, em amostras finitas, são apresentados na subseção 5.5, que define os parâmetros utilizados. Finalmente, na subseção 5.6, são apresentados os resultados obtidos a partir das configurações descritas nas subseções 5.1-5.4.

5.1 Simulação 1: Métodos para variáveis latentes com duas classes

Diversos cenários foram delineados com a finalidade de conduzir estudos de simulação para estimação do NIE na escala da razão de chances (OR^{NIE}) na presença de variáveis latentes categóricas. Diferentes aspectos do modelo variaram: qualidade (entropia ruim, fraca e boa) e número de indicadores do modelo de mensuração (3 e 6), força da relação entre variáveis (fraca, intermediária e forte), violação de suposições de identificação causal (com e sem má especificação), tamanho amostral (200, 500 e 1000) e número e tipo de variáveis latentes categóricas (Y latente, M latente, e M e Y latentes), possibilitando a subsequente avaliação da sensibilidade do modelo (Figura 5.1).

Para estabelecer os níveis de entropia da LCA, especificou-se valores para as probabilidades condicionais, tais que a entropia tivesse valores: (i) entre 0,8 e 0,85 (boa), entre 0,7 e 0,75 (fraca) e entre 0,6 e 0,65 (ruim). Tais valores para representar a qualidade do modelo de mensuração foram definidos com base em estudos prévios de simulação (Dziak, Bray, Zhang, Zhang, e Lanza, 2016; Hsiao et al., 2021).

Adicionalmente, os cenários são estruturados para possibilitar uma comparação entre métodos de estimação considerando:

- (a) o erro de mensuração (*BCH*) ou não (*NAIVE*);
- (b) a suposição de eventos raros (sim ou não).

As especificações definidas anteriormente foram utilizadas para as análises com duas variáveis latentes dos cenários sem má especificação do modelo (Simulação 1/A) e com má especificação (Simulação 2/B). Na Simulação 1 (Cenário A conforme Figura 5.1), assume-se que não existem variáveis confundidoras, nem interação entre a variável

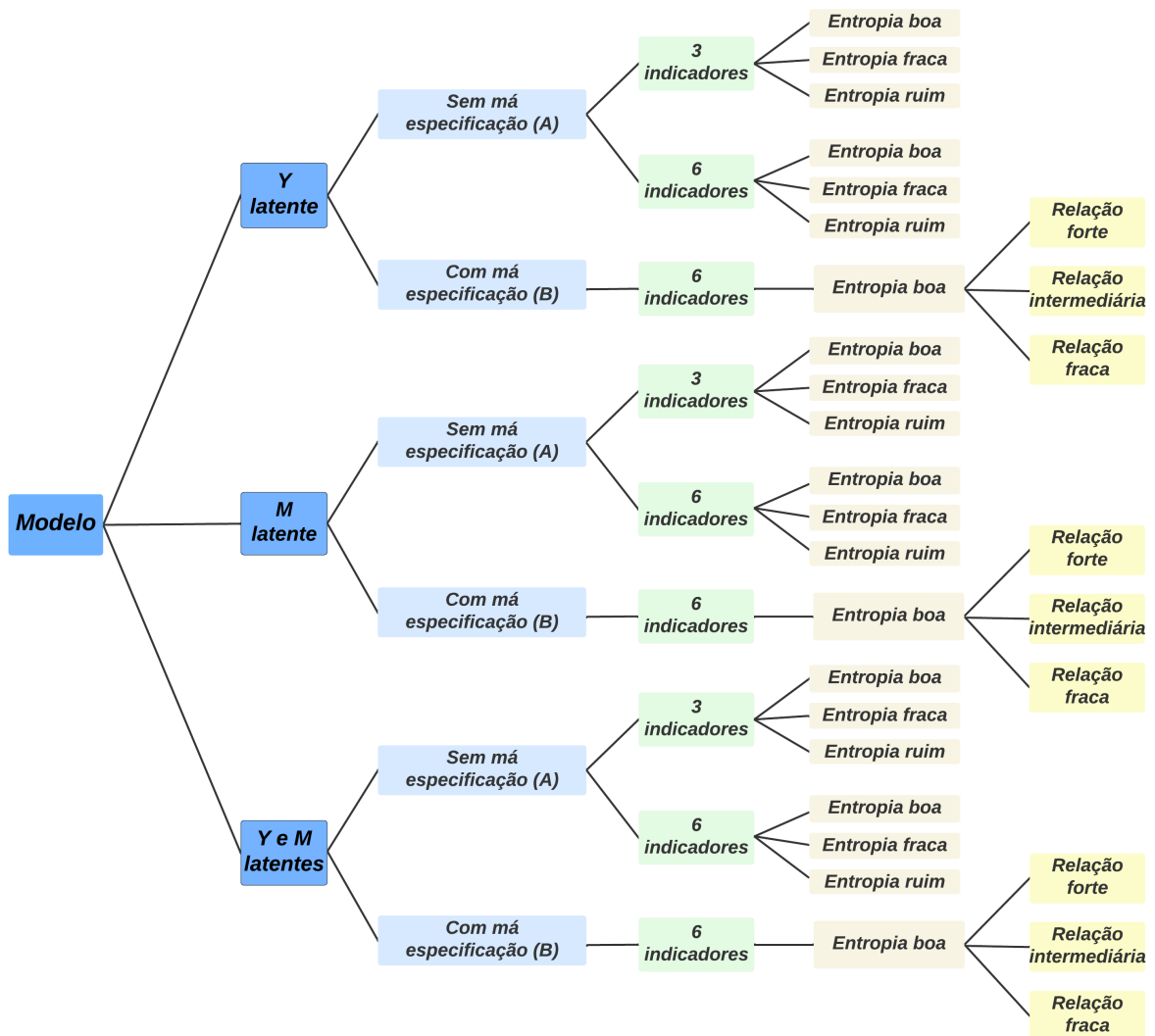


Figura 5.1: Árvore de Decisão: Cenários especificados nos estudos de simulação com variáveis latentes com duas classes (Seções 5.1 e 5.2).

de exposição A e a mediadora M . As especificações referentes à Simulação 2 (Cenário B) estão descritas na subseção 5.2. Para cada cenário foram produzidas 2.000 réplicas para análise.

Os estudos de simulação consideram a presença de variáveis latentes categóricas em dados provenientes de estudos em que cada variável foi mensurada em apenas um ponto do tempo. Os dados populacionais foram gerados com $N = 200, 500$ e 1000 . Todos os modelos foram simulados de forma que as variáveis de exposição, mediadora e a latente fossem binárias. Essas análises comparativas têm como propósito avaliar a eficácia de abordagens alternativas na estimação do NIE e compreender suas implicações na identificação do efeito causal em modelos com mediação.

A estimação das $OR_{V\&W}^{NIE}$ e $OR_{Doretta}^{NIE}$ são obtidas por meio do ajuste do seguintes

modelos de regressão (assumindo que não há interação e nem confundidores):

$$\begin{aligned} \text{logit} \{P(M = 1|A = a)\} &= \beta_0 + \beta_1 a \\ \text{logit} \{P[Y = 1|A = a, M = m]\} &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m. \end{aligned}$$

As variáveis do modelo estrutural foram geradas considerando valores para os parâmetros que mimetizam o modelo apresentado em [Doretti et al. \(2021\)](#), que analisa a mediação dos efeitos do microcrédito em variáveis socioeconômicas. A variável de exposição, A , é binária (1 para clientes com microcrédito, 0 caso contrário), Y é o desfecho (1 para clientes com nova linha de crédito após o acompanhamento, 0 caso contrário), e M é o mediador (1 para unidades com negócio próprio após o acompanhamento, 0 caso contrário). Assim, tem-se os modelos:

$$\begin{aligned} \text{logit} \{P(M = 1|A = a)\} &= 0,027 + 0,262a \\ \text{logit} \{P[Y = 1|A = a, M = m]\} &= -1,542 + 1,903a + 0,758m, \end{aligned}$$

o que resulta em uma $OR_{Doretti}^{NIE} = 1,05$ (parâmetro de interesse).

As probabilidades condicionais utilizadas para geração dos dados em cada cenário estão disponíveis no Apêndice [C](#).

Nas próximas subseções [\(5.1.1-5.1.3\)](#) são apresentados detalhes sobre o processo de geração dos dados de acordo com o número e tipo de variáveis latentes nos modelos (M e/ou Y latentes).

5.1.1 Mediador e Desfecho Latentes

Em todas as configurações da Simulação 1 (Cenário A: sem má especificação do modelo), os dados populacionais foram gerados considerando uma variável de exposição binária, representada por A ($0 =$ grupo controle e $1 =$ grupo tratamento), em um estudo randomizado controlado, com uma probabilidade de 50% de pertencimento a cada grupo, tal que $A \sim \text{Bernoulli}(0,5)$.

A variável mediadora latente foi gerada usando as definições da Análise de Classes Latentes [\(LCA\)](#) com covariáveis. As prevalências das classes latentes de \tilde{M} foram modeladas em relação à variável A através de uma regressão logística multinomial, conforme a seguinte equação:

$$\gamma_{c,\tilde{M}}(x) = \frac{\exp(\beta_{0c} + \beta_{1c}A)}{1 + \sum_{c'=1}^{K-1} \exp(\beta_{0c'} + \beta_{1c'}A)}. \quad (5.1)$$

Em seguida, o desfecho \tilde{Y} latente foi simulado também usando [LCA](#) com as covariáveis A e \tilde{M} . As prevalências das classes latentes para \tilde{Y} foram definidas através do

seguinte modelo de regressão logística multinomial:

$$\gamma_{c,\tilde{Y}}(x) = \frac{\exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 \tilde{m})}{1 + \sum_{c'=1}^{K-1} \exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 \tilde{m})}, \quad (5.2)$$

em que a variável \tilde{m} representa o verdadeiro valor da classe latente gerada para o mediador latente \tilde{M} no passo anterior. Este valor é obtido por meio do comando `trueclass` do Mplus. Assim, \tilde{m} é igual a 0 quando na classe 2 (que serve como referência), e igual a 1 caso contrário.

Para as configurações descritas para os cenários da Simulação 1, os dados são gerados e estimados conforme a Figura 5.2 (a), ou seja, sem má especificação e na ausência de confundidores. A Figura 5.2 (c) ilustra, por sua vez, as etapas para estimar o efeito natural indireto (*NIE*), na escala de razão de chances (OR), que requer o ajuste de dois modelos: (c.1) `LCA` para \tilde{Y} com covariáveis A e \tilde{M} , sendo \tilde{M} latente, e (c.2) `LCA` para \tilde{M} com covariável A . O OR^{NIE} foi calculado com base nas estimativas obtidas após o ajuste destes dois modelos. A sintaxe para estimação destes modelos encontra-se disponível no Apêndice D.1.

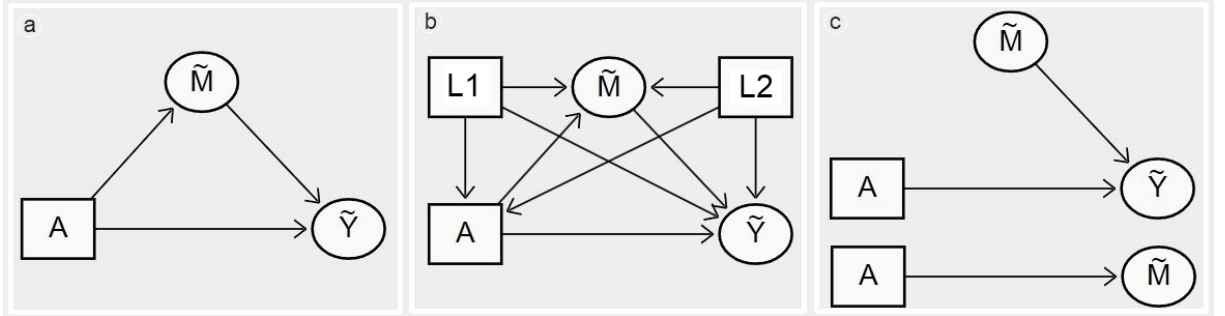


Figura 5.2: Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho e mediador latentes.

5.1.2 Apenas Mediador Latente

Após a geração da variável de exposição binária A ($0 =$ controle, $1 =$ tratamento), tal que $A \sim \text{Bernoulli}(0,5)$, a variável mediadora latente \tilde{M} foi gerada conforme especificado anteriormente pela Equação 5.1 via `LCA` com covariáveis. Posteriormente, o desfecho (observado) Y binário foi simulado com base em um modelo de regressão logística usual, tal que:

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 \tilde{m})}{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 \tilde{m})}, \quad (5.3)$$

em que a variável \tilde{m} representa a verdadeiro valor da classe latente gerada para o mediador latente \tilde{M} ($=1$ se classe 1, e $= 0$ se classe 2).

Para atribuir o valor ao desfecho Y , comparou-se a probabilidade calculada em 5.3 com valores provenientes de uma distribuição uniforme (0,1). Considerou-se, como regra de atribuição, que se o valor proveniente da distribuição uniforme for menor do que a probabilidade calculada pela Equação 5.3, então a variável Y assume a categoria 1, sendo Y igual a 0 caso contrário.

A Figura 5.3 (c) especifica, usando diagramas de caminhos, os dois modelos a serem ajustados para o caso em que apenas o mediador é latente: (i) um modelo com respostas distais para Y com covariáveis A e \tilde{M} , sendo \tilde{M} latente, e (ii) LCA para \tilde{M} com covariável A (exatamente como definido na Equação 5.1). O OR^{NIE} para o modelo definido na Figura 5.3 (a) foi calculado com base nas estimativas dos modelos (i) e (ii). A sintaxe para estimação destes modelos encontra-se disponível no Apêndice D.2

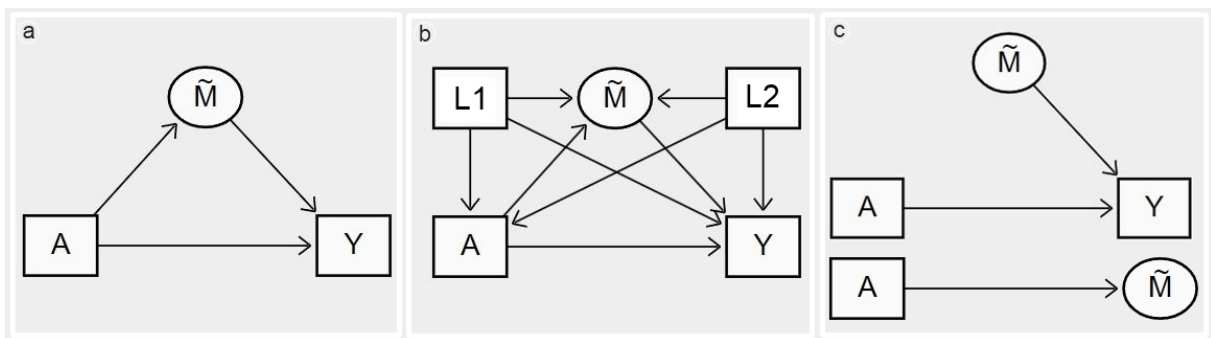


Figura 5.3: Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho observado e mediador latente.

5.1.3 Apenas Desfecho Latente

Após a geração da variável de exposição binária A ($0 =$ controle, $1 =$ tratamento), tal que $A \sim \text{Bernoulli}(0,5)$, a variável mediadora observada M foi gerada por um modelo de regressão logística usual, tal que:

$$P(M = 1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 A)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 A)}. \quad (5.4)$$

Assim como no caso anterior (subseção 5.1.2), a atribuição da categoria (0,1) para o mediador (observado) M foi feita comparando-se a probabilidade calculada na Equação 5.4 com a proveniente de uma distribuição uniforme (0,1).

Posteriormente, o desfecho latente \tilde{Y} foi gerado conforme especificado anteriormente pela Equação 5.2, trocando-se o mediador latente \tilde{M} pelo mediador observado M .

Os dois modelos ajustados para estimar o NIE quando apenas o desfecho era latente (Figura 5.4 (a)) foram: (i) LCA para \tilde{Y} com covariáveis A e M , e (ii) um modelo de

regressão logística (tradicional) para M em função de A (Figura 5.4 (c)). A sintaxe para estimação destes modelos encontra-se disponível no Apêndice D.3

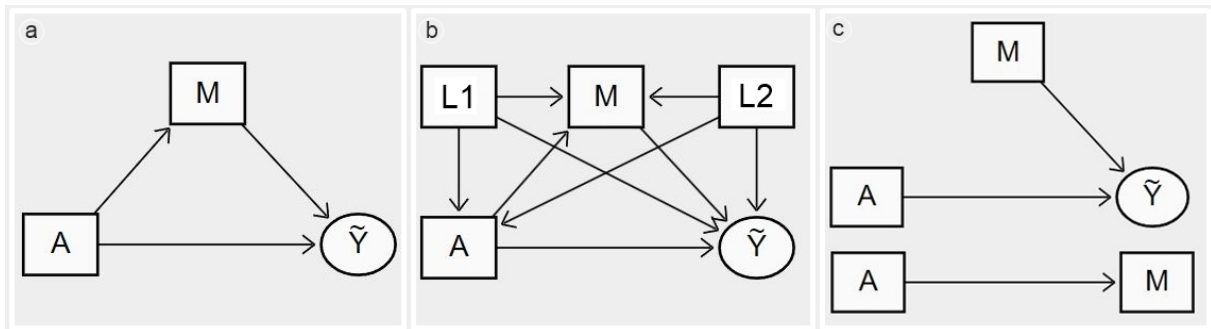


Figura 5.4: Diagrama das relações em um modelo de mediação com desfecho latente e mediador observado.

5.2 Simulação 2: Métodos para variáveis latentes com duas classes e má especificação

Na Simulação 2 (Cenário B na Figura 5.1), a geração dos dados envolve a inclusão de dois confundidores no modelo de mediação: uma variável aleatória contínua (L_1), normalmente distribuída com média 30 e variância 5, e uma variável aleatória binária (L_2), com probabilidade de 50% de pertencimento a cada grupo. Verifique nas Figuras 5.2(b), 5.3(b) e 5.4(b) que estas variáveis confundidoras estão relacionadas com as variáveis de exposição A , mediadora M e desfecho Y no modelo teórico (gerador dos dados). No entanto, esses confundidores são omitidos no processo de estimação, implicando em má especificação do modelo.

A variável de exposição A foi gerada via um modelo de regressão logística (tradicional) que incluiu as variáveis de confusão L_1 e L_2 . Assim, tem-se que

$$P(A = 1) = \frac{\exp(\zeta_0 + \zeta_1 L_1 + \zeta_2 L_2)}{1 + \exp(\zeta_0 + \zeta_1 L_1 + \zeta_2 L_2)}, \quad (5.5)$$

em que o efeito de L_1 em A foi fixado em 0,008, ou seja, $\zeta_1 = 0,008$. Para avaliar o impacto da força da relação das variáveis confundidoras na estimação de modelos mal-especificados, considerou-se variação na magnitude do efeito da variável binária para caracterizar efeitos fracos ($\zeta_2 = 0,5$), intermediários ($\zeta_2 = 1,5$) e fortes ($\zeta_2 = 2,5$). Esses valores correspondem, respectivamente, a razões de chances iguais a 1,65, 4,48 e 12,18.

Em seguida, a variável mediadora binária foi simulada com base em um modelo, que variou a depender dela ter sido diretamente observada ou não (latente). Se M é

observada, esta variável é gerada via um modelo de regressão logística usual, tal que

$$P(M = 1) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L_1 + \beta_3 L_2)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 A + \beta_2 L_1 + \beta_3 L_2)}. \quad (5.6)$$

Se a variável mediadora é latente (\tilde{M}), ela é gerada via **LCA** com covariáveis, incorporando as variáveis de confusão L_1 e L_2 além de A , de modo que:

$$\gamma_{c,\tilde{M}}(x) = \frac{\exp(\beta_{0c} + \beta_{1c}A + \beta_{2c}L_1 + \beta_{3c}L_2)}{1 + \sum_{c=1}^{K-1} \exp(\beta_{0c} + \beta_{1c}A + \beta_{2c}L_1 + \beta_{3c}L_2)}, \quad (5.7)$$

em que c denota a classe latente do mediador.

Finalmente, a variável resposta binária foi simulada, de maneira similar ao mediador, com modelo variado a depender se era latente ou não. Para os casos em que Y era diretamente observada, considerou-se o uso de um modelo de regressão logística (tradicional), tal que

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 m + \theta_3 L_1 + \theta_4 L_2)}{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 m + \theta_3 L_1 + \theta_4 L_2)}, \quad (5.8)$$

em que m representa o verdadeiro valor da classe latente gerada quando o mediador é latente (\tilde{M} , conforme definido na Equação 5.7), ou representa o valor atribuído pela regra definida anteriormente com base na distribuição uniforme (0,1) quando o mediador é observado (M , conforme definido na Equação 5.6).

Se o desfecho era latente (\tilde{Y}), considerou-se **LCA** para sua geração incorporando as covariáveis A, M, L_1 e L_2 , em que:

$$\gamma_{c,\tilde{Y}}(x) = \frac{\exp(\theta_{0c} + \theta_{1c}A + \theta_{2c}m + \theta_{3c}L_1 + \theta_{4c}L_2)}{1 + \sum_{c=1}^{K-1} \exp(\theta_{0c} + \theta_{1c}A + \theta_{2c}m + \theta_{3c}L_1 + \theta_{4c}L_2)}, \quad (5.9)$$

em que m é definida exatamente como apresentado anteriormente e c denota a classe latente do desfecho. Regras de atribuição baseadas na distribuição uniforme (0,1) também foram utilizadas para especificar o valor de Y ou \tilde{Y} , tal que assumiu o valor 1 quando a probabilidade proveniente da distribuição uniforme era menor do que aquela calculada na Equação 5.8 ou na Equação 5.9, e o valor 0 caso contrário.

O efeito das variáveis de confusão L_1 e L_2 nas relações com as variáveis mediadora M (ou \tilde{M}) e o desfecho Y (ou \tilde{Y}) foram fixados da mesma forma que na relação com a variável de exposição A . Isso implica que o efeito de L_1 em M e Y foi mantido em 0,008, enquanto o efeito de L_2 variou em magnitude para avaliar diferentes cenários de força de associação. Estas especificações resultam em NIE, na escala de razão de chances ($OR_{Doretta}^{NIE}$), variando entre 1,03 e 1,05.

Além da má-especificação em relação à incorporação de confundidores omissos no processo de ajuste do modelo de mediação, outros cenários adicionais de má-especificação

com incorporação de interação entre a exposição e o mediador foram avaliados através de estudos de simulação. A seguir o cenário adicional de simulação para investigar o impacto da interação entre a variável de exposição (A) e o mediador (M) em nosso modelo com desfecho latente \tilde{Y} é descrito. Especificamente, o objetivo é avaliar como a presença de tal interação pode afetar as estimativas do efeito causal mediado quando o desfecho é latente e categórico, conforme sistematizado na Figura 5.5.

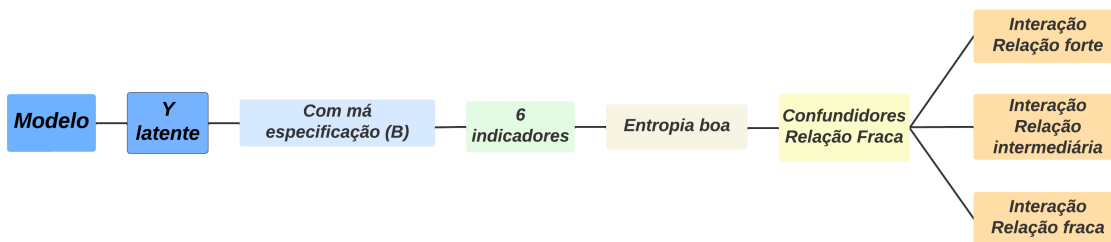


Figura 5.5: Cenários com má especificação do modelo ajustado nos estudos de simulação com desfecho latente binário e incorporação de interação entre exposição e mediador.

Alguns detalhes destes cenários nos estudos de simulação são apresentados a seguir:

- (i) **Modelo LCA com covariáveis para desfecho latente \tilde{Y} :** O desfecho é latente e binário, com 6 indicadores. Avaliou-se situações em que a qualidade do modelo de mensuração é boa, com entropia entre 0,8 e 0,85.
- (ii) **Má Especificação de Modelos:** Semelhantemente ao que foi descrito anteriormente nesta seção, houve inserção de má especificação intencional no modelo de mensuração, o que envolve a inclusão dos confundidores L_1 e L_2 na geração das variáveis de exposição A, do mediador M e do desfecho \tilde{Y} . A especificação de L_1 (variável contínua) foi igual ao explicitado anteriormente. No entanto, em relação à L_2 (variável binária) considerou-se apenas o cenário com relação fraca ($\zeta_2 = 0,5$). Para avaliar o impacto da má-especificação do modelo, os confundidores foram omitidos durante o ajuste do modelo e, conseqüentemente, na estimação do NIE.
- (iii) **Interação entre A e M:** A interação entre a variável de exposição A e o mediador M foi introduzida no processo gerador para o desfecho latente, considerando-se três níveis de intensidade do efeito da interação: fraca (0.5), intermediária (1.5) e forte (2.5). De modo análogo ao item (ii), a interação entre A e M foi omitida no processo de ajuste dos modelos para avaliar seu impacto na estimação do NIE. Estas especificações resultam em NIE, na escala de razão de chances ($OR_{Doretti}^{NIE}$), entre 1,08 1,18.

Para os cenários de má-especificação apresentados na Figura 5.5, que implicam na omissão dos confundidores e do termo de interação entre exposição e mediador no

ajuste dos modelos, os processos de geração de A e M foram iguais aos especificados nas Equações 5.5 e 5.6. O desfecho latente \tilde{Y} foi gerado incorporando a matriz de desenho (com confundidores e interação entre A e M) via LCA com covariáveis, tal que

$$\gamma_{c,\tilde{Y}}(x) = \frac{\exp(\theta_{0c} + \theta_{1c}A + \theta_{2c}M + \theta_{3c}L_1 + \theta_{4c}L_2 + \theta_{5c}AM)}{1 + \sum_{c'=1}^{K-1} \exp(\theta_{0c'} + \theta_{1c'}A + \theta_{2c'}M + \theta_{3c'}L_1 + \theta_{4c'}L_2 + \theta_{5c'}AM)}.$$

Espera-se que os resultados deste cenário de simulação forneçam informações válidas sobre o papel da interação entre A e M na estimativa do efeito causal na mediação. Essa informação pode ser crucial para entender como os fatores de interação podem influenciar as inferências em estudos de causalidade. Esses resultados são apresentados e discutidos na Seção 5.6.

5.3 Simulação 3: Métodos para variáveis latentes com mais de duas classes

Neste cenário de simulação, considerou-se que o mediador é latente com mais de duas categorias e o desfecho é observado e binário. A variável de exposição binária (A) foi gerada de maneira similar às simulações da Seção 5.1 (Simulação 1). Para identificar se o número de classes latentes do mediador interfere nas propriedades dos estimadores dos métodos propostos com base no artigo de Doretto et al. (2021), que não necessita da suposição de eventos raros, considerou-se que a variável mediadora tem 9 indicadores e 4 classes latentes.

Para geração da variável mediadora (\tilde{M}) foi necessária a especificação das probabilidades condicionais e não condicionais, que são os parâmetros da LCA. As prevalências das classes latentes (probabilidades não condicionais) foram definidas usando o modelo de regressão multinomial, incluindo a variável A, tal que

$$\gamma_{c,\tilde{M}}(x) = \frac{\exp(\beta_{0c} + \beta_{1c}A)}{1 + \sum_{c'=1}^{K-1} \exp(\beta_{0c'} + \beta_{1c'}A)}, \quad (5.10)$$

em que c varia de 1 a 3, sendo a quarta classe considerada a classe de referência, e sua probabilidade foi definida como a complementar das demais, ou seja, igual a $1 - (\gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_3)$.

Como parâmetros para definir o modelo para simular \tilde{M} em um modelo de mensuração com 4 classes latentes, 9 indicadores e entropia boa (entre 0,8 e 0,85), foram consideradas as probabilidades condicionais estimadas via LCA em um estudo anterior (Jiang e Hesser, 2008). Este estudo examinou padrões de qualidade de vida relacionados à saúde e fatores de risco de saúde mental entre adultos em Rhode Island, e a análise

resultou em quatro classes latentes que descreveram diferentes estados de saúde (problemas de saúde física e mental, apenas problemas de saúde mental, apenas problemas de saúde física, e saudáveis), com prevalências iguais, respectivamente, a 4,2%, 10,8%, 9% e 75,9%. Consulte o Apêndice [C](#) para obter mais informações referentes aos valores das probabilidades condicionais.

Posteriormente, o desfecho Y binário foi simulado com base em um modelo de regressão logística, tal que

$$P(Y = 1) = \frac{\exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 C_1 + \theta_3 C_2 + \theta_4 C_3)}{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 A + \theta_2 C_1 + \theta_3 C_2 + \theta_4 C_3)}, \quad (5.11)$$

em que as variáveis C_1 , C_2 e C_3 são dummies iguais a 1 se pertencerem à respectiva classe ou 0 caso contrário. Essas dummies são obtidas por meio da variável que representa o verdadeiro valor da classe latente gerada para o mediador latente \tilde{M} . Utilizou-se a mesma regra de atribuição baseada em uma distribuição uniforme (0,1), conforme já descrito anteriormente, para definir a categoria da variável Y .

A seguir são apresentados os valores dos parâmetros para os vetores β e θ nas Equações [5.10](#) e [5.11](#), que foram usados no processo gerador dos dados. Para o modelo estrutural para o mediador latente têm-se

$$\begin{aligned} \gamma_{1,\tilde{M}}(x) &= \log \left[\frac{P(M = 1|A = a)}{P(M = 4|A = a)} \right] = 0,100 + 1,000a \\ \gamma_{2,\tilde{M}}(x) &= \log \left[\frac{P(M = 2|A = a)}{P(M = 4|A = a)} \right] = 0,200 + 1,250a \\ \gamma_{3,\tilde{M}}(x) &= \log \left[\frac{P(M = 3|A = a)}{P(M = 4|A = a)} \right] = 0,300 + 1,500a, \end{aligned}$$

enquanto o modelo para o desfecho observado considerou

$$\log(odds) = \log \left[\frac{P(Y = 1|A = a, M = C_m)}{P(Y = 0|A = a, M = C_m)} \right] = 0,50 + a + 1,5C_1 + 1,75C_2 + 2C_3,$$

em que $m = 1, 2, 3$, de modo que a especificação destes parâmetros resulta nas seguintes razões de chance populacionais para o NIE, segundo a classe latente: $OR_{c1/c4}^{NIE} = 1,422$, $OR_{c2/c4}^{NIE} = 1,648$ e $OR_{c3/c4}^{NIE} = 1,940$.

5.4 Simulação 4: Métodos com escores de propensão

Nesta subseção diversos cenários são delineados para avaliar o desempenho dos estimadores do NIE do método incorporando escores de propensão e variáveis latentes, conforme proposto na subseção [3.4](#) do Capítulo [3](#). Considerou-se modelos de mensuração com 6 indicadores, e variou-se os seguintes aspectos do modelo: a qualidade da [LCA](#) (entropia fraca e boa), condição de má especificação (com e sem), tamanho da amostra

(100, 200, 500 e 1000) e tipo/número de variáveis latentes categóricas (desfecho e/ou mediador latentes), permitindo uma subsequente avaliação da sensibilidade do método de estimação (Figura 5.6). Além disso, os cenários são estruturados para permitir uma comparação entre os métodos com uso de ponderação estabilizada w_s e não estabilizada w_i .

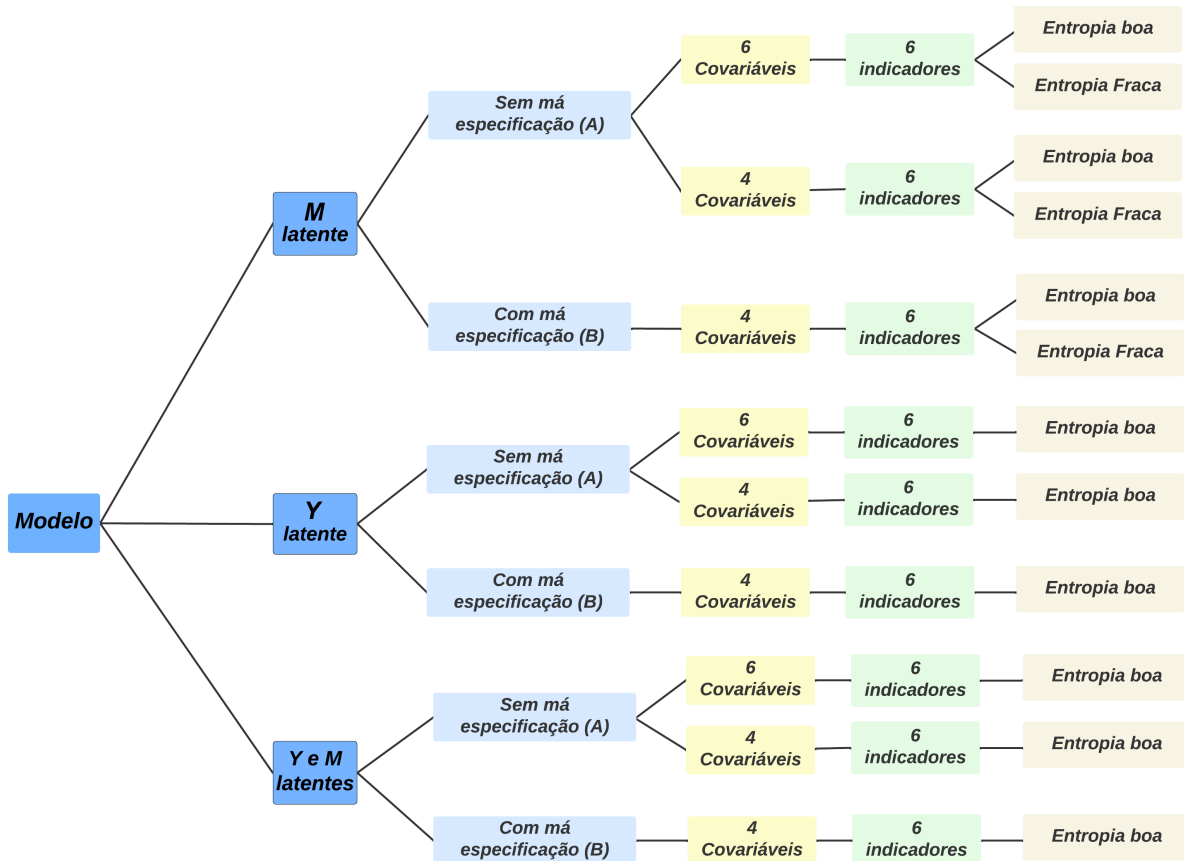


Figura 5.6: Árvore de Decisão: Cenários especificados nos estudos de simulação para avaliação dos métodos com escores de propensão incluindo variáveis latentes com duas classes.

As variáveis de exposição, mediadora e latente são binárias. Os dados foram gerados de acordo com a estrutura descrita nas subseções 5.1.1, 5.1.2 e 5.1.3. Além disso, foram adicionados 4 ou 6 confundidores ao modelo de mediação ($L_1 - L_4$ ou $L_1 - L_6$). No modelo com 4 confundidores, estes foram definidos como duas variáveis contínuas (L_1 e L_2), sendo $L_1 \sim N(30; 5)$ e $L_2 \sim N(10; 3)$, e duas variáveis binárias (L_3 e L_4), tal que $L_3 \sim Bernoulli(0, 10)$ e $L_4 \sim Bernoulli(0, 20)$. No modelo com 6 confundidores, adicionalmente às variáveis anteriores, acrescentou-se duas variáveis binárias (L_5 e L_6), tal que $L_5 \sim Bernoulli(0, 30)$ e $L_6 \sim Bernoulli(0, 40)$. A má especificação é avaliada nestes estudos de simulação através da inclusão dos confundidores $L_1 - L_6$ na geração das variáveis de exposição, do mediador e do desfecho, enquanto que há omissão de L_5 e L_6 .

durante o ajuste do modelo e, conseqüentemente, na estimação do NIE.

A estimação da OR^{NIE} é obtida por meio do ajuste do seguintes modelos de regressão:

$$\begin{aligned} \text{logit} \{P(M = 1|A = a, L = l)\} &= \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l \\ \text{logit} \{P[Y = 1|A = a, M = m, L = l]\} &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3^T l \\ \text{logit} \{P[A = 1|L = l]\} &= \zeta_0 + \zeta_1^T l. \end{aligned}$$

Vale ressaltar que para algumas configurações, o mediador e/ou o desfecho são latentes, implicando em ajuste de **LCA** com covariáveis (quando mediador ou desfecho são latentes) ou de modelo logístico usual (quando mediador ou o desfecho são observados).

A geração dos dados para as variáveis de exposição, mediador e desfecho foi feita considerando-se os seguintes parâmetros dos correspondentes modelos estruturais:

$$\begin{aligned} \text{logit} \{P[A = 1|L = l]\} &= 0,007L_1 + 0,006L_2 + 0,44L_3 + 0,39L_4 \\ &\quad + 0,20L_5 + 0,14L_6, \\ \text{logit} \{P(M = 1|A = a)\} &= 0,05 + 0,20a + 0,009L_1 + 0,002L_2 \\ &\quad + 0,47L_3 + 0,45L_4 + 0,26L_5 + 0,02L_6, \\ \text{logit} \{P[Y = 1|A = a, M = m]\} &= 0,5 + 1a + 1,5m + 0,003L_1 + 0,001L_2 \\ &\quad + 0,48L_3 + 0,28L_4 + 0,23L_5 + 0,23L_6, \end{aligned}$$

o que resulta em $OR^{NIE} = 1,072 - 1,073$ (parâmetro de interesse) para os modelos com 4 ou 6 confundidores.

Conforme definido na seção **3.4**, o NIE é estimado via MSMs, que são ajustados a partir do novo conjunto de dados, regredindo o desfecho na exposição observada A e na variável contrafactual adicional A^* , havendo ponderação de cada observação no conjunto de dados expandido com uso do peso não estabilizado

$$w_i = \frac{1}{Pr(A = A_i|L = L_i)} \frac{Pr(M = M_i|A = A_i^*, L = L_i)}{Pr(M = M_i|A = A_i, L = L_i)}.$$

Alternativamente, estimadores mais estáveis para pequenos tamanhos amostrais podem ser obtidos utilizando pesos estabilizados dados por

$$w_s = \frac{Pr(A = A_i)}{Pr(A = A_i|L = L_i)} \frac{Pr(M = M_i|A = A_i^*, L = L_i)}{Pr(M = M_i|A = A_i, L = L_i)}.$$

Espera-se que os resultados destes estudos de simulação forneçam informações quanto à relevância da utilização dos pesos estabilizados e não estabilizados na estimação do NIE na presença de variáveis latentes.

5.5 Critérios para Avaliação de Desempenho dos Estimadores

A avaliação do desempenho dos estimadores via estudos de simulação desempenha um papel fundamental na determinação da validade e qualidade das estimativas obtidas pelos métodos estatísticos. Diversas métricas são empregadas com esse propósito, incluindo o viés, o viés relativo percentual, a raiz do erro quadrático médio (**RMSE** - do inglês *Root Mean Square Error*), a probabilidade de cobertura do intervalo de confiança de 95% (CP - do inglês *Coverage Probability*), e a comparação da variância do estimador, representada por $\widehat{Var}(NIE)$, com a variância das estimativas ($Var(\widehat{NIE})$). De modo geral, estes critérios têm sido usados para avaliar propriedades dos estimadores em amostras finitas. A seguir apresentamos uma descrição detalhada dessas métricas.

O viés é uma medida que quantifica a diferença entre a estimativa e o valor verdadeiro do parâmetro, sendo definido por $\widehat{NIE} - NIE$. Um baixo valor de viés indica que a estimativa se aproxima do valor verdadeiro do parâmetro. O viés relativo percentual, denotado como (VR%), é uma medida relativa do viés, que permite comparar o tamanho do viés em relação ao tamanho do parâmetro. Seu cálculo é feito através de:

$$\left(\frac{\widehat{NIE} - NIE}{|NIE|} \right) \cdot 100.$$

Observe que um VR% próximo de 0% indica que a estimativa está próxima do valor real, enquanto seu distanciamento de 0% indica viés. Os valores do VR% variam de negativos a positivos, indicando a direção e magnitude do viés. Valores negativos indicam subestimação do efeito, enquanto valores positivos indicam superestimação.

O estimador da variância do NIE é obtido usando o método delta, conforme apresentado no Apêndice **B.2**.

A probabilidade de cobertura percentual (CP%) do intervalo de $(1 - \alpha)\%$ de confiança é calculada com base nos erros-padrão obtidos pelo método delta. Ela indica a frequência com que o efeito indireto populacional (parâmetro) encontra-se dentro desse intervalo, sendo expressa em percentual. Se $\alpha = 5\%$, espera-se que o CP% esteja próximo de 95% para indicar boas propriedades do estimador.

O RMSE (Root Mean Square Error) é uma medida global de desempenho que leva em consideração tanto o viés quanto a variabilidade das estimativas. Ele calcula a média dos erros quadráticos entre as estimativas e os valores verdadeiros dos parâmetros. O RMSE é amplamente utilizado para avaliar a precisão global das estimativas e pode ser

calculado da seguinte forma:

$$\sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(NIE - \widehat{NIE})^2}{N}}.$$

Todos os critérios foram calculados com base em estudos de simulações conduzidos com 2000 réplicas. A utilização conjunta desses critérios visa oferecer uma avaliação abrangente do desempenho dos estimadores em amostras finitas via estudos de simulação. Essas métricas desempenham um papel essencial na verificação da precisão e confiabilidade das estimativas obtidas, fornecendo informações valiosas para a interpretação e generalização dos resultados produzidos pela metodologia em avaliação.

5.6 Resultados dos Estudos de Simulação

A Tabela 5.1 apresenta uma sumarização de resultados obtidos na Simulação 1 (definidos na subseção 5.1) para alguns dos cenários. O foco principal é comparar a estimação do NIE variando: (a) os métodos de estimação (BCH e NAIVE), (b) o tamanho das amostras (500 ou 1000), e (c) o número e tipo de variáveis latentes (Y e/ou M latentes). Neste caso, em particular, considerou-se 6 indicadores para as variáveis latentes e modelos com boa entropia. Para estas análises, considerou-se o estimador para o NIE, na escala da OR, sem necessidade da suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$).

Dentre os resultados apresentados na Tabela 5.1, destacam-se:

- segundo o viés relativo percentual (VR%):
 - em geral, as estimativas tendem a ser mais precisas em amostras maiores, pois o VR% diminui à medida que o tamanho da amostra aumenta.
 - enquanto o método BCH tende a subestimar o NIE em modelos com apenas uma variável latente (M ou Y), resultando em valores percentuais de VR negativos, o método “Naive” superestima o efeito (VR% positivos).
 - o viés na estimação do NIE aumenta substancialmente (na direção de superestimação) no modelo com duas variáveis latentes (M e Y) em relação ao modelo com apenas Y latente.
- segundo as probabilidades de cobertura percentual (CP%):
 - em geral os melhores resultados (CP aproxima-se de 95%) são verificados quando os modelos têm apenas uma variável latente (Y ou M) com uso do método BCH e com 1000 observações.

Tabela 5.1: Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e sem má especificação para estimação do efeito natural indireto (Simulação 1).

Modelo	N	Critérios de Avaliação				
		VR%	$Var(\widehat{NIE})$	$Var(\widehat{NIE})$	RMSE	CP%
Y latente						
BCH	500	-0,008	0,002	0,002	0,040	93,55
	1000	-0,053	0,001	0,001	0,028	94,35
Naive	500	0,367	0,001	0,001	0,037	92,15
	1000	0,345	0,001	0,001	0,026	92,60
M latente						
BCH	500	-0,282	0,002	0,002	0,045	94,15
	1000	-0,119	0,001	0,001	0,032	94,35
Naive	500	0,926	0,001	0,001	0,036	89,20
	1000	1,038	0,001	0,001	0,026	89,20
M e Y latentes						
BCH	500	0,083	0,002	*	0,044	*
	1000	0,067	0,001	*	0,031	*
Naive	500	1,330	0,001	0,001	0,035	85,95
	1000	1,310	0,001	0,001	0,026	83,40

* resultados não apresentados devido à limitação computacional.

- devido à inviabilidade computacional, não foi possível obter estimativas pelo método BCH no modelo com ambas variáveis latentes (Y e M), mas o método naive aponta piora substancial do CP (valores muito baixos) para este caso.

As estimativas de $Var(\widehat{NIE})$ e $\widehat{Var}(NIE)$ são muito próximas em todos os cenários cujos resultados são apresentados na Tabela 5.1, indicando que não há problema detectável no estimador da variância do NIE.

A Figura 5.7 apresenta resultados referentes à probabilidade de cobertura percentual (CP%) para os mesmos cenários descritos na Tabela 5.1, comparando-os com as estimativas obtidas pelo método que requer a suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$). De maneira geral, os resultados são mais próximos ao valor desejado de 95% de cobertura para o método que não requer esta suposição ($OR_{Doretti}^{NIE}$).

A Figura 5.8, por sua vez, apresenta o viés relativo percentual (VR%) para os mesmos cenários descritos na Tabela 5.1 e na Figura 5.7, com comparação dos métodos segundo a suposição de eventos raros. Observa-se, de modo geral, que o VR% tende a ser consistentemente maior quando estimado pelo método que requer a suposição de

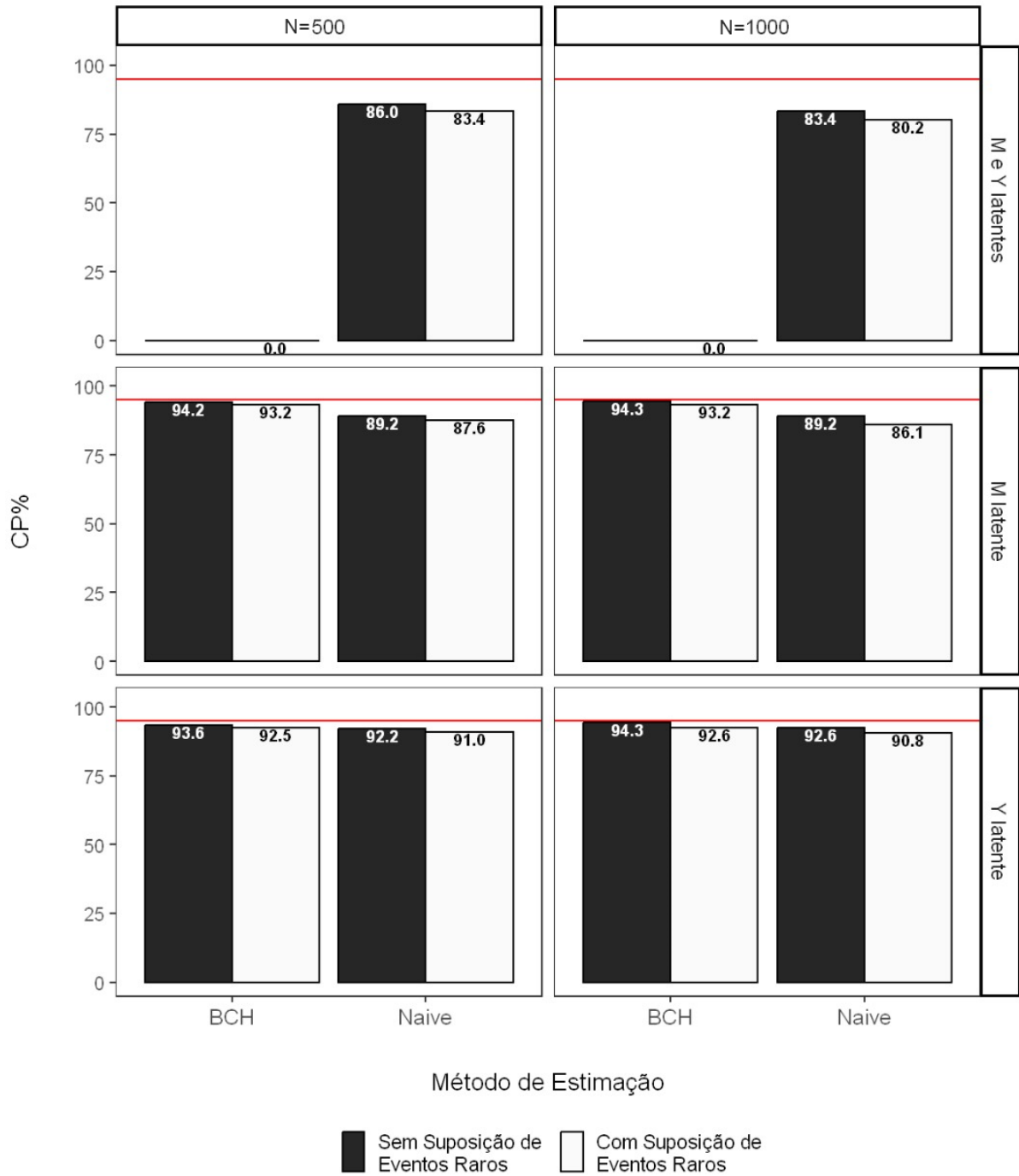


Figura 5.7: Probabilidade de cobertura percentual (CP%) para cenários com 6 indicadores, entropia boa e sem má especificação: Comparação de métodos segundo a suposição de eventos raros para estimação do efeito natural indireto.

eventos raros, apesar do viés ser muito pequeno pelo método BCH. Vale notar o aumento considerável do viés com uso do método naive em todas as configurações avaliadas.

A Figura 5.9 apresenta uma sumarização de resultados obtidos na Simulação 2 (definidos na subseção 5.2) para o Viés Relativo Percentual (VR%) em cenários em que

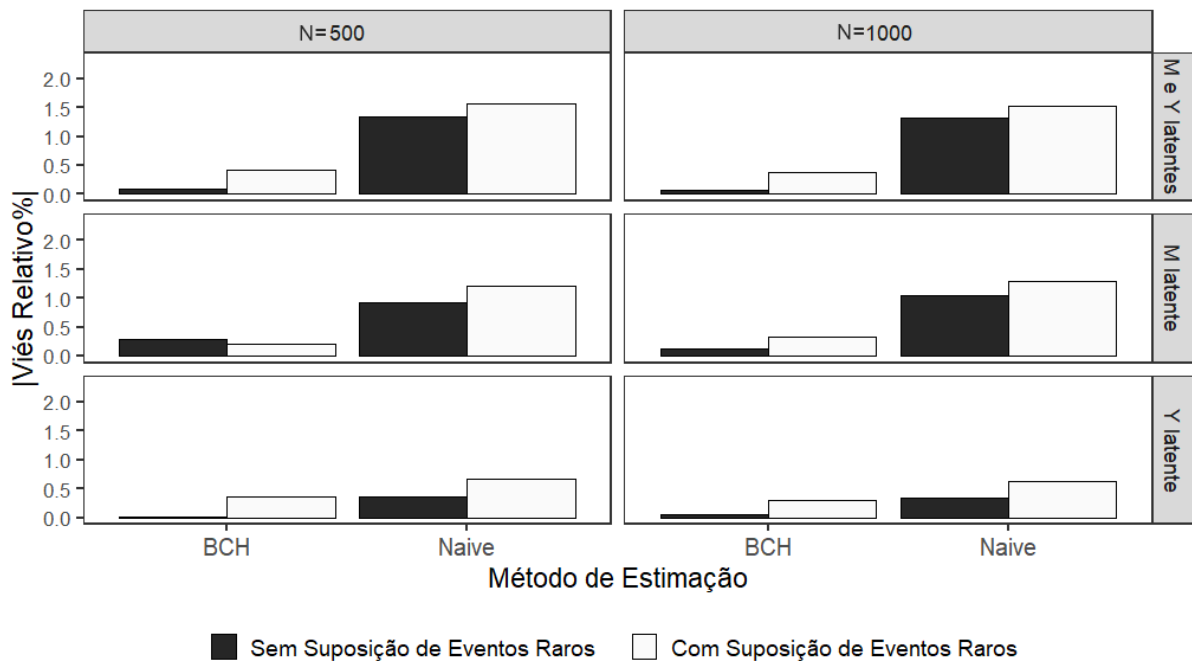


Figura 5.8: Viés Relativo% ($|VR\%|$) para os cenários com 6 indicadores, entropia boa e sem má especificação: Comparação de métodos segundo a suposição de eventos raros para estimação do efeito natural indireto.

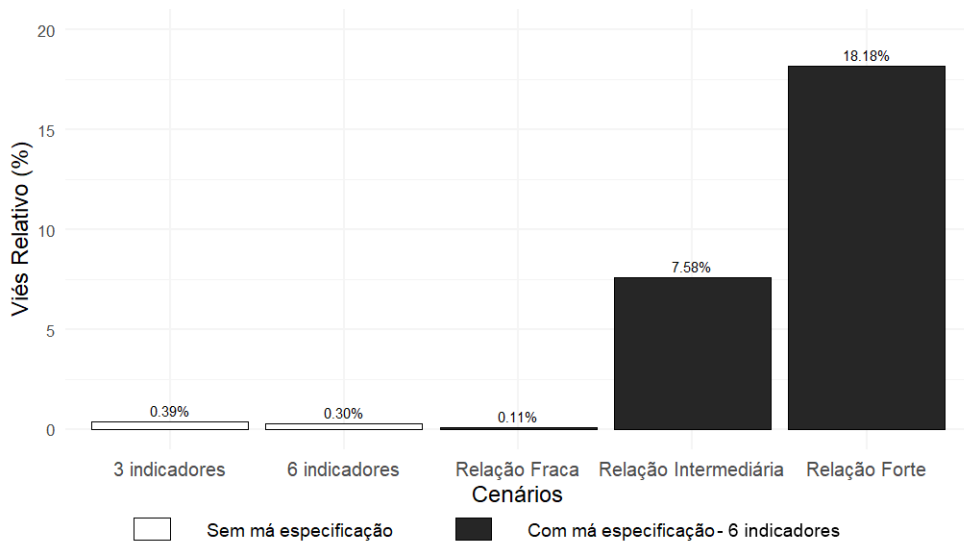


Figura 5.9: Viés Relativo Percentual (VR%) para o método BCH no modelo para desfecho latente: avaliando efeito da má especificação e do número de indicadores ($n=1000$).

Y é latente, a entropia é boa, o método de estimação é o BCH e o tamanho da amostra é 1000. O foco principal é comparar a estimação do NIE variando: (a) o número de indicadores, e (b) a magnitude do efeito dos confundidores em modelos com má especificação.

Na ausência de má especificação, verifica-se que o aumento do número de indicadores reduz, mesmo que pouco, o VR%. Por outro lado, no cenário de má especificação do modelo (com 6 indicadores), o aumento da magnitude do efeito dos confundidores aumenta substancialmente o VR%, que passa de 0,11% para 18,18%, respectivamente, quando a relação passa de fraca para forte.

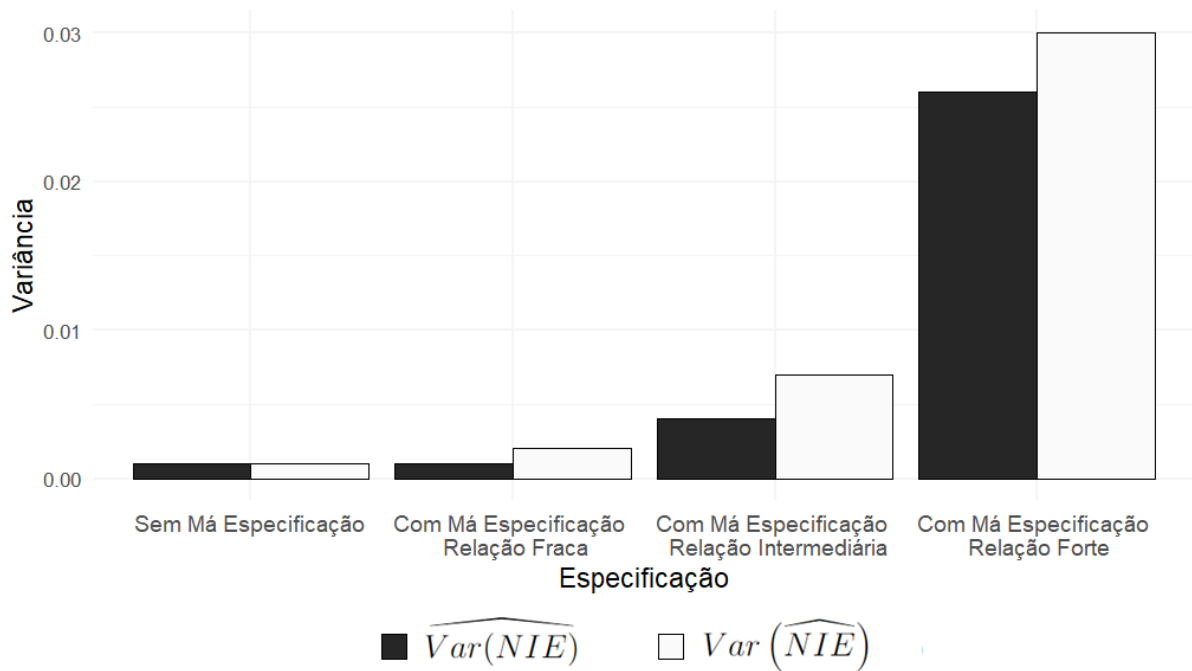


Figura 5.10: Efeito da má especificação do modelo para mediador latente, usando método BCH, na estimação da variância do NIE (n=1000 e entropia boa).

A Figura 5.10 apresenta as estimativas das variâncias para cenários com mediador latente, entropia boa, método de estimação BCH e tamanho amostral de 1000. O objetivo aqui é avaliar o impacto da má especificação, com omissão de confundidores, na estimação da variância do NIE (Simulação 2). Observa-se que à medida que ocorre uma má especificação do modelo, a diferença entre a variância das estimativas ($Var(\widehat{NIE})$) e a estimativa da variância do estimador ($\widehat{Var}(NIE)$) aumenta, impactando a precisão das inferências feitas pelo modelo.

A Figura 5.11 exibe o erro quadrático médio (RMSE) no cenário em que tanto o mediador quanto o desfecho são latentes, mantendo uma alta qualidade do modelo (entropia alta) e aplicando o método de estimação BCH. O RMSE é uma métrica que avalia o quão bem as estimativas se aproximam dos valores reais, considerando o viés e a variância do estimador conjuntamente. Maiores valores de RMSE indicam, em termos práticos, uma menor precisão das estimativas. Portanto, ao notar que os valores do RMSE aumentam com a má especificação do modelo (Figura 5.11), sugere-se que estimativas

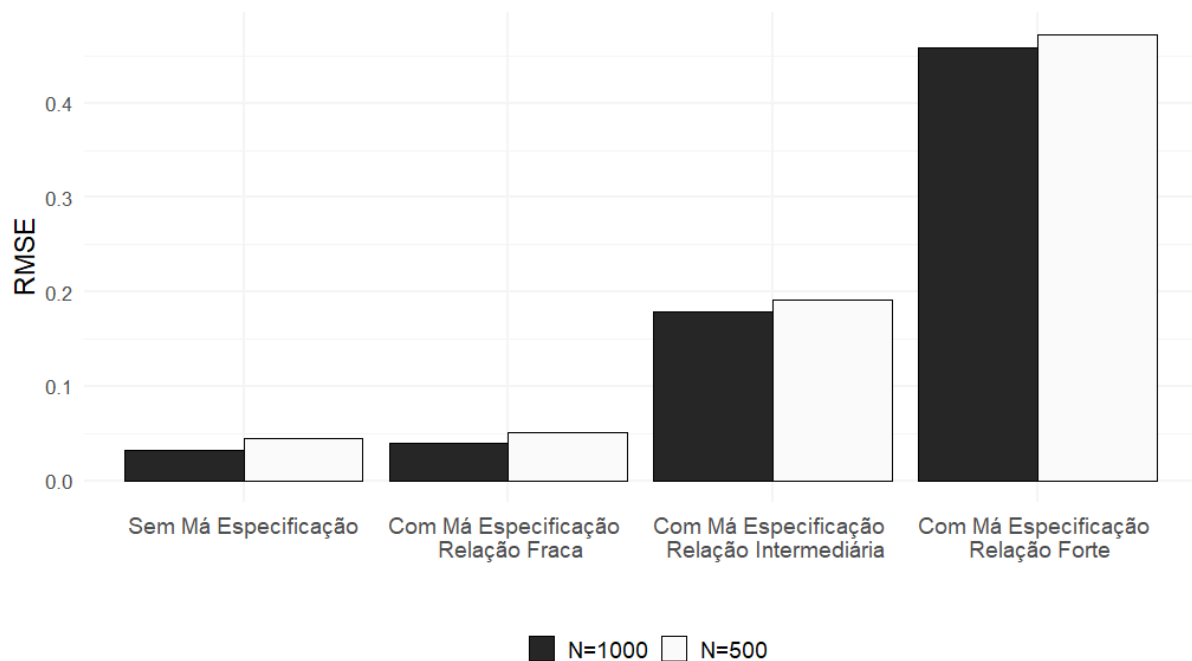


Figura 5.11: Efeito da má especificação do modelo para mediador e desfecho latentes, usando método BCH, entropia boa e 6 indicadores, segundo o erro quadrático médio.

com menor qualidade (menor precisão e/ou maior viés) estão sendo produzidas quando confundidores importantes (com forte relação com exposição, mediador e desfechos) são omitidos do modelo. Ao mesmo tempo, verifica-se, conforme esperado, que à medida que o tamanho da amostra cresce, os valores do RMSE diminuem, apesar da diferença entre estas estimativas não parecer ser muito grande para cada cenário.

Para avaliar o efeito da má especificação devido à omissão do termo de interação entre exposição e mediador e da presença de confundidores (com efeito fraco) na estimação do NIE, a Figura 5.12 apresenta resultados do comportamento do VR% no mesmo cenário anterior em que o desfecho é latente, a entropia é boa, o método de estimação é o BCH e o tamanho da amostra é 1000 (Simulação 2). Aqui, a relação entre as covariáveis é fraca, mas há um aumento no coeficiente do termo de interação entre A e M. Nota-se que, à medida que aumenta a magnitude do efeito do termo de interação, há um aumento no VR% para estimação do NIE, que passa de 1,3% para 6,6%. Em resumo, quando se considera a omissão de termos de interações e confundidores (com fraca relação) no modelo para estimação da NIE, observa-se um aumento no viés do estimador.

Em geral, os resultados encontrados para as configurações dos estudos de simulação 1 e 2 (definidos nas Seções 5.1 e 5.2) são consistentes, reafirmando a relevância dos critérios de identificação causal no processo de estimação do NIE. A qualidade do modelo de mensuração (relacionado com a entropia e número de indicadores da LCA) e a omissão de

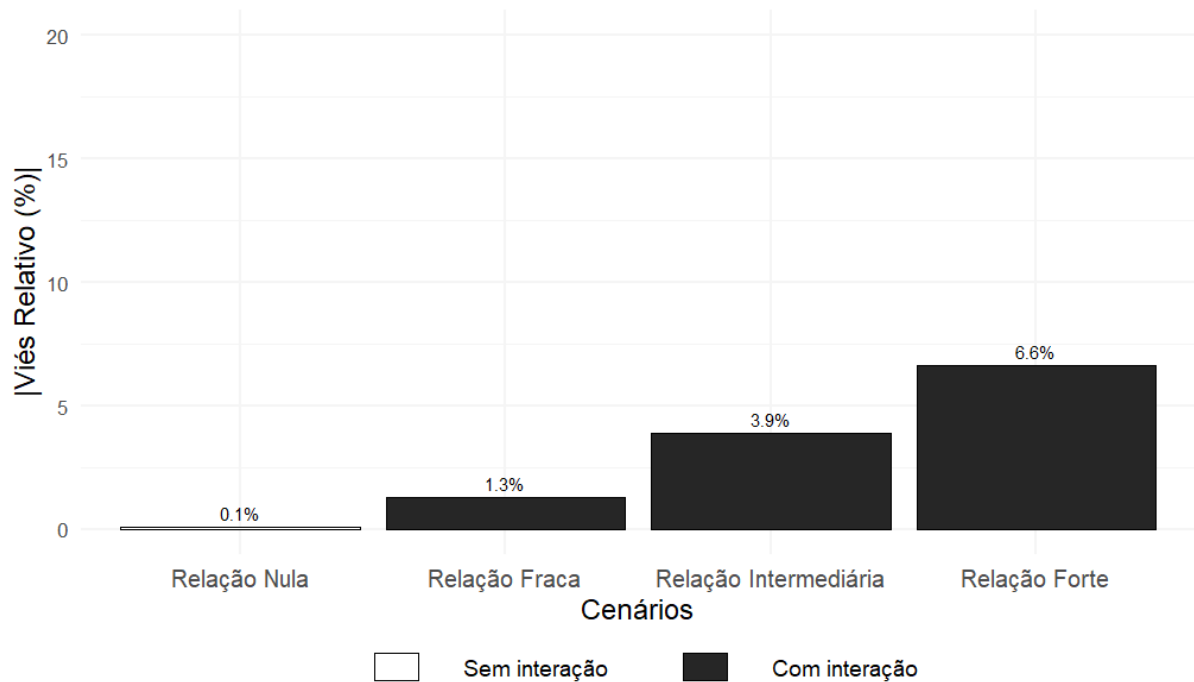


Figura 5.12: Viés Relativo Percentual (VR%) para o método BCH no modelo para desfecho latente com interação entre exposição e mediador: avaliando efeito da má especificação segundo magnitude do coeficiente da interação (n=1000).

confundidores e de termos de interação entre exposição e mediador no ajuste do modelo (má especificação) têm impacto nas estimativas, conforme capturado pelas diferentes métricas de avaliação usadas nestes estudos (dentre as quais, o viés, erro quadrático médio e probabilidade de cobertura).

Particularmente é notável que, à medida que a entropia diminui, a precisão das estimativas é afetada de maneira importante. Verificou-se problemas de convergência em modelos com entropia baixa (entre 0,5 e 0,55), e com menor número de indicadores (igual a 3). Esses achados realçam a influência direta da entropia e do número de indicadores em **LCA** na estimação do NIE.

Os cenários dos estudos de simulação 1 e 2 restringem-se a modelos que contém variáveis latentes com apenas duas classes latentes. Na Tabela **5.2** são apresentados os resultados do estudo de simulação 3 (descrito na Seção **5.3**) que especifica um modelo que inclui um mediador latente com 9 indicadores, 4 classes latentes, entropia boa e sem má especificação. Além disso, o método de estimação do NIE usado nestes estudos não requer suposição de eventos raros, e incorpora os erros de mensuração (método BCH). Como são consideradas 4 classes latentes, tem-se a estimação de três efeitos naturais indiretos, na escala da razão de chances, que comparam as classes 1, 2 e 3 com a classe de referência (classe 4).

Tabela 5.2: Avaliação da estimação do NIE no modelo com mediador com 4 classes latentes, entropia boa, sem má especificação, e sem suposição de eventos raros (Simulação 3).

Relação	N	Critérios de Avaliação				
		VR%	$\widehat{Var}(\widehat{NIE})$	$Var(\widehat{NIE})$	RMSE	CP%
$OR_{c1/c4}^{NIE} = 1,422$	200	10,785	0,152	0,072	0,309	70,35
	1000	-5,099	0,050	0,050	0,235	91,41
$OR_{c2/c4}^{NIE} = 1,648$	200	14,230	0,309	0,135	0,436	68,18
	1000	-4,321	0,097	0,082	0,295	91,41
$OR_{c3/c4}^{NIE} = 1,940$	200	15,146	0,382	0,186	0,522	67,06
	1000	0,073	0,111	0,109	0,329	85,88

Resultados da simulação 3 são apresentados na Tabela 5.2, onde verifica-se que os efeitos naturais indiretos tendem a ser superestimados para menores tamanhos amostrais. Observe ainda que, para $n = 1000$, o Viés Relativo Percentual (VR%) diminui à medida que o valor da OR aumenta, indicando que o método de estimação (BCH) captura melhor o efeito quando este é de maior magnitude e a amostra é suficientemente grande. A melhoria da performance do estimador em cenários envolvendo efeitos de menor magnitude (mais fracos) provavelmente requer o aumento do tamanho amostral, uma vez que estamos lidando com modelos de mensuração mais complexos, que envolvem 9 indicadores e 4 classes latentes. Observe que a diferença entre a variância das estimativas ($Var(\widehat{NIE})$) e a estimativa da variância do estimador ($\widehat{Var}(\widehat{NIE})$) também diminui com o aumento amostral, apontando uma melhoria da performance do estimador da variância, que impacta positivamente na precisão das inferências do modelo. Adicionalmente, observa-se um aumento do Percentual de Cobertura (CP%) à medida que o tamanho da amostra cresce, conforme esperado.

A Tabela 5.3 apresenta os resultados dos estudos de simulação 4 descritos na subseção 5.4, que exploram diversos cenários, incluindo variação do número de confundidores (quatro ou seis), do tamanho amostral (100, 200, 500 e 1000), e do tipo do peso (w_i : não estabilizados e w_s : estabilizados). Como previsto, para amostras menores (100 e 200), os pesos estabilizados tendem a proporcionar estimativas mais precisas, evidenciadas por valores menores de RMSE e VR%. Em geral, à medida que o tamanho da amostra aumenta, o RMSE e o VR% diminuem, indicando uma maior precisão nas estimativas, e a

Tabela 5.3: Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão no modelo para desfecho com 2 classes latentes, entropia boa, 6 indicadores e sem má especificação (Simulação 4).

#Covariáveis	N	Ponderação	RMSE	VR%	CP(95%)	PC%
Seis	100	w_i	0,202	-1,410	94,19	99,85
		w_s	0,200	-1,337	94,30	99,95
	200	w_i	0,127	-0,138	94,55	100,00
		w_s	0,126	-0,119	94,30	100,00
	500	w_i	0,079	-0,122	94,65	100,00
		w_s	0,080	-0,157	94,80	100,00
	1000	w_i	0,053	0,225	94,65	100,00
		w_s	0,053	0,223	94,45	100,00
Quatro	100	w_i	0,182	-0,679	93,84	99,90
		w_s	0,185	-0,677	94,15	99,95
	200	w_i	0,121	-0,432	94,25	100,00
		w_s	0,121	-0,429	94,40	100,00
	500	w_i	0,073	0,021	95,10	100,00
		w_s	0,073	0,027	95,10	100,00
	1000	w_i	0,051	-0,090	94,90	100,00
		w_s	0,051	-0,090	94,90	100,00

cobertura do intervalo de 95% de confiança aproxima-se do esperado (95%). Os resultados sugerem que os métodos de estimação produzem resultados consistentes e confiáveis. O percentual de convergência (PC%) não atingiu 100% apenas quando o tamanho amostral foi igual a 100.

O modelo que inclui apenas o desfecho latente apresenta estimativas consideravelmente mais precisas em comparação com os modelos onde somente o mediador é latente ou quando ambos o mediador e o desfecho são latentes (Tabelas 5.3 e 5.4). Dentre os resultados apresentados na Tabela 5.4, destacam-se:

- segundo o viés relativo percentual (VR%) e RMSE:
 - não parece haver uma redução substancial no VR% quando a amostra muda de 500 para 1000. Apesar disso, em geral, o VR% diminui à medida que o tamanho da amostra aumenta.
 - o peso estabilizado w_s tende a produzir melhores estimativas (menor viés e maior precisão) que o não estabilizado w_i .

Tabela 5.4: Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, 6 confundidores e sem má especificação (Simulação 4).

Modelo	N	Ponderação	RMSE	VR%	Viés	PC%
M latente	100	w_i	0,151	7,853	0,084	99,65
		w_s	0,149	8,042	0,086	99,65
	200	w_i	0,100	8,048	0,086	100,00
		w_s	0,100	8,034	0,086	100,00
	500	w_i	0,084	7,655	0,082	100,00
		w_s	0,084	7,645	0,082	100,00
	1000	w_i	0,080	7,438	0,080	100,00
		w_s	0,080	7,438	0,080	100,00
M e Y latentes	100	w_i	0,150	8,250	0,088	99,65
		w_s	0,146	8,130	0,087	99,65
	200	w_i	0,097	7,839	0,084	100,00
		w_s	0,096	7,803	0,084	100,00
	500	w_i	0,084	7,670	0,082	100,00
		w_s	0,084	7,665	0,082	100,00
	1000	w_i	0,081	7,468	0,080	100,00
		w_s	0,081	7,466	0,080	100,00

- o viés na estimação do NIE aumenta substancialmente (na direção de superestimação) no modelo com duas variáveis latentes (M e Y) e mediador latente (M) em relação ao modelo com apenas Y latente (Tabela 5.3).

A Figura 5.13 apresenta uma síntese dos resultados obtidos para o viés relativo percentual (VR%) em cenários nos quais o desfecho é uma variável latente, o modelo de mensuração tem boa entropia, e varia-se o tipo de peso (estabilizados e não estabilizados), e o tamanho amostral (entre 100 e 1000). Quando o modelo está bem especificado, observa-se que o VR% é bem inferior aos obtidos nos modelos com má especificação, independentemente do tamanho amostral. Adicionalmente, quando há má especificação do modelo, o VR% é alto mesmo em amostras maiores. É importante destacar que: i) o VR% tende a diminuir à medida que o tamanho amostral aumenta (como esperado em todos os cenários); e ii) a mudança no tipo de peso não mostra diferenças substanciais no VR%.

O impacto da variação da entropia na estimação do NIE com métodos usando escores de propensão é ilustrada através dos resultados apresentados na Figura 5.14. De

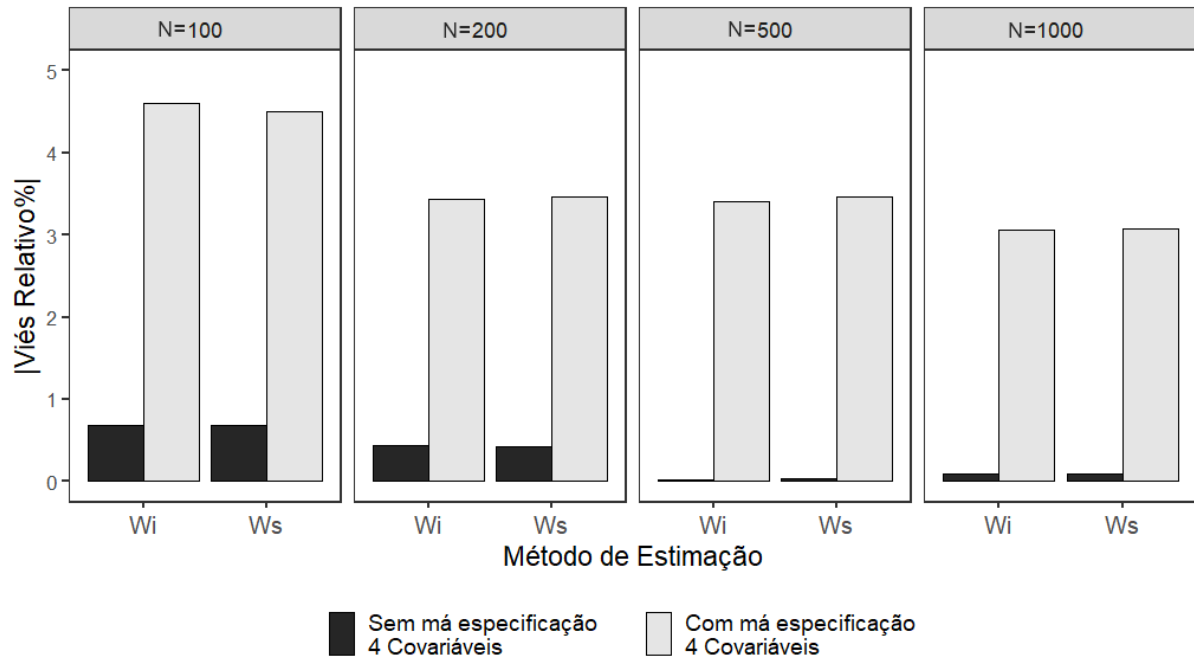


Figura 5.13: Efeito da má especificação, tamanho amostral e do tipo de ponderação no viés relativo do estimador do efeito natural indireto para modelos com o desfecho latente com uso de método com escores de propensão, 6 indicadores e entropia boa.

modo geral, observa-se que, à medida que a entropia diminui ocorre um aumento no VR%, conforme é esperado. Não se verifica alterações importantes nas estimativas comparando-se os resultados com uso do peso estabilizado w_s e não estabilizado w_i .

Os resultados destes estudos de simulação sugerem, em geral, que os estimadores que incluem escores de propensão têm boa performance para estimar o NIE, mesmo na presença de modelos que incluam mediadores e/ou desfechos latentes.

Resultados adicionais dos diversos cenários dos estudos de simulação apresentados neste capítulo encontram-se no Apêndice [E](#).

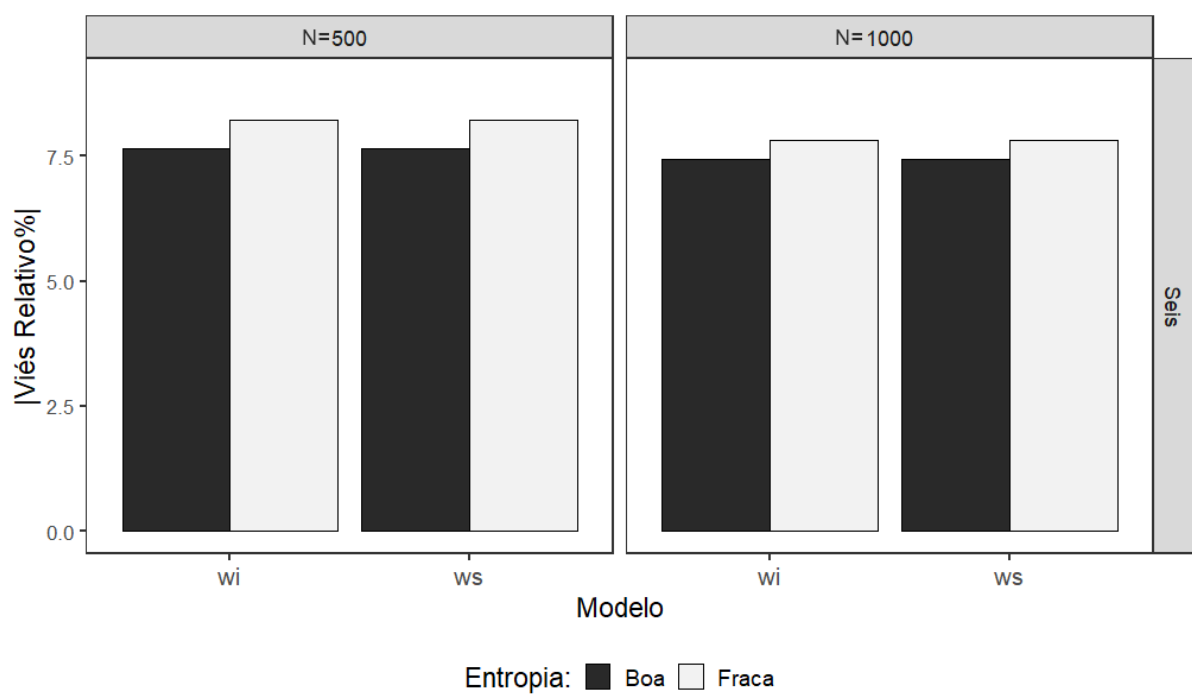


Figura 5.14: Impacto da entropia do modelo de mensuração para mediador latente e do tamanho amostral na estimação do NIE com métodos usando escores de propensão com 6 confundidores.

Capítulo 6

Aplicações

A temática desta dissertação tenta preencher uma lacuna significativa na pesquisa sobre mediação causal ao incorporar variáveis latentes categóricas como mediadores e/ou desfechos. Várias aplicações que possuem variáveis latentes categóricas em seus modelos teóricos podem se beneficiar do uso desse tipo de metodologia. Neste capítulo da dissertação ilustraremos as metodologias estatísticas discutidas nos capítulos anteriores e o uso dos critérios de identificação causal na análise de dados envolvendo mediação causal com variáveis latentes categóricas.

As metodologias para estimação do NIE e NDE em situações que envolvem variáveis latentes categóricas são ilustradas pela análise de dois conjuntos de dados reais para avaliar os efeitos: (i) da gestão municipal de saúde na qualidade do cuidado infantil de equipes da atenção primária à saúde (APS), que é mediada pela qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS; e (ii) de uma intervenção de promoção à saúde interseccional, relacionada com dieta e padrões de atividade física, na obesidade em adolescentes matriculados em escolas da rede pública no interior da Bahia, tendo como mediador o estilo de vida.

Nas Seções 6.1 e 6.2 são apresentadas informações sobre os dados, metodologia estatística e resultados das análises de cada uma das aplicações. Estas aplicações diferem com respeito ao número de variáveis latentes, número de observações, presença e número de potenciais confundidores. Particularmente, na Seção 6.1 considera-se a decomposição do efeito da gestão municipal de saúde, na escala da razão de chances, em um cenário considerando que tanto o mediador quanto o desfecho são latentes, cada qual com duas classes; enquanto na Seção 6.2 é feita a decomposição do efeito da intervenção de promoção da saúde onde o mediador é latente, com três classes.

Os resultados são discutidos, destacando-se a importância do atendimento dos critérios de identificação para viabilizar a interpretação causal dos efeitos mediados, e fornecendo *insights* valiosos para o avanço do conhecimento. Além disso, apontam as li-

mitações das análises de dados usualmente realizadas para a estimação de efeitos mediados causais.

6.1 Gestão Municipal de Saúde na Qualidade do Cuidado Infantil de Equipes da Atenção Primária à Saúde

Para ilustrar metodologias estatísticas para a decomposição do efeito de uma exposição/intervenção em Efeito Natural Indireto (NIE) e Direto (NDE) em cenários nos quais tanto o mediador quanto o desfecho são variáveis latentes, foram analisados dados da atenção primária à saúde no Brasil. Nesta aplicação são usados dados provenientes de 16.566 equipes de atenção primária à saúde (APS), que aderiram ao PMAQ-AB, em 3.857 municípios brasileiros, utilizando informações disponibilizadas pelo Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ-2011) e pela Pesquisa de Informações Básicas Municipais (MUNIC 2011). As equipes que aderiram ao PMAQ-AB representavam 49,6% das equipes da APS atuantes em 2012, distribuídas em 69,3% dos municípios brasileiros.

Este estudo transversal utilizou dados coletados entre 2011 e 2012 da avaliação externa do primeiro ciclo do PMAQ, que foi realizada por um conjunto de instituições de ensino superior do Brasil. O PMAQ-AB foi organizado em quatro fases: i) adesão e contratualização; ii) desenvolvimento; iii) avaliação externa; e iv) recontratualização. Para as análises apresentadas nesta dissertação considerou-se dados referentes aos seguintes componentes do instrumento de avaliação externa: Módulo I (observação da estrutura do serviço de APS) e Módulo II (processos de trabalho das equipes de APS). O instrumento de avaliação e a logística da avaliação externa foram desenvolvidos sob a coordenação da Secretaria de Atenção Básica do Ministério da Saúde do Brasil (Brasil, 2012a). Mais informações sobre a logística de coleta de dados estão disponíveis em <http://aps.saude.gov.br/ape/pmaq>.

O objetivo da investigação realizada nesta dissertação para ilustrar as metodologias para estimação do NIE usando dados do PMAQ é avaliar o impacto causal da gestão municipal de saúde, considerada como uma variável independente binária (classificada como adequada ou inadequada), na qualidade do cuidado infantil, representada como uma variável resposta latente. Esse impacto é mediado pela qualidade do planejamento e organização dos serviços de saúde na atenção primária, uma variável mediadora que, assim como o desfecho, é latente e é definida através de análise de classes latentes. Os indicadores de ambos os construtos (qualidade do cuidado infantil e qualidade do planejamento e

organização dos serviços da APS) são binários (classificados como adequado/inadequado).

A variável de gestão municipal foi definida como adequada se o município atendesse aos seguintes critérios: *i*) possuía uma Secretaria Municipal de Saúde dedicada exclusivamente à gestão da saúde local; *ii*) tinha um Plano Municipal de Saúde, documento fundamental que delineia diretrizes, metas e ações a serem implementadas na saúde municipal; *iii*) possuía Conselho Municipal de Saúde, um órgão deliberativo e fiscalizador que representava a sociedade civil na formulação e monitoramento das políticas de saúde municipais; e *iv*) a gestão do Fundo Municipal de Saúde era realizada de maneira adequada e transparente.

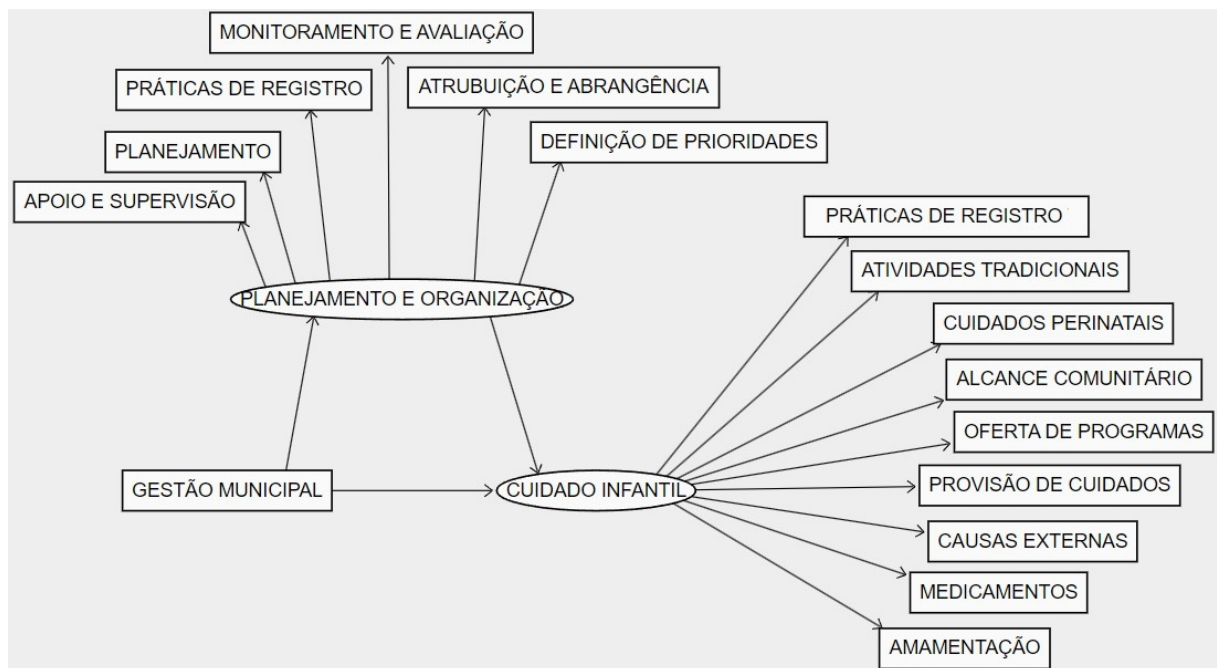


Figura 6.1: Modelo teórico do efeito da gestão municipal na qualidade do cuidado infantil por equipes da APS no Brasil.

O modelo teórico que dá suporte à análise de mediação desta aplicação é apresentado na Figura 6.1. Acredita-se que os resultados desta análise com dados da atenção primária à saúde no Brasil fornecem *insights* sobre os mecanismos pelos quais a gestão municipal de saúde influencia a qualidade do cuidado infantil, mediada pela qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS. Essas informações são relevantes para o desenvolvimento de políticas públicas que visem melhorar a qualidade da atenção primária à saúde e, conseqüentemente, o cuidado infantil.

No Brasil, a qualidade da atenção à saúde infantil nos serviços de Atenção Primária à Saúde (APS) segue diretrizes estabelecidas no Caderno de Atenção Básica nº 33 do Ministério da Saúde, que oferece orientações sobre os cuidados relacionados ao crescimento e desenvolvimento infantil (BRASIL MS-Caderno 33, 2012). Com base nessas diretrizes,

foram identificadas 20 questões de verificação (Sim/Não). Essas questões foram utilizadas para construir nove indicadores: assistência perinatal (consultas/visitas), práticas de manutenção de registros, atividades tradicionais de vigilância, causas externas de vigilância, extensão comunitária, amamentação, prestação de cuidados e oferta de programas. Além disso, foi selecionada uma lista de medicamentos para o cuidado infantil de acordo com a OMS e listas brasileiras de medicamentos (Brasil, 2012b; World Health, 2011). Esses medicamentos foram agrupados em cinco grupos: antiparasitários; vitaminas, multivitaminas e sais de reidratação oral; antiasmáticos, analgésicos e antipiréticos e antibacterianos. Em seguida foi construído um indicador de medicamentos. No total, foram construídos nove indicadores e cada um deles foi dicotomizado (Adequado/Inadequado). Estas especificações foram realizadas por especialistas em APS, vinculados ao projeto Impacto da Atenção Primária à Saúde na Mortalidade Materno-Infantil no Brasil, que vem sendo conduzido por pesquisadores do CIDACS (Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde) da FIOCRUZ e da Universidade Federal da Bahia (Ortelan et al., 2023). Os detalhes da definição destes indicadores encontra-se na Tabela F.1 do Apêndice F.

Para a construção do componente referente ao planejamento e organização de atividades das equipes da APS, foi realizada uma revisão dos documentos da política nacional de atenção básica que tratam da saúde da criança arrojando-se como referenciais o caderno de atenção básica da saúde da criança e os módulos I e II do primeiro ciclo de avaliação externa do PMAQ-AB (Brasil, 2012a, 2012b). Considerando-se estes documentos, este componente foi analisado em função de seis indicadores, definidos com base em 30 questões do PMAQ sobre a estrutura e o processo de trabalho da APS, e que foram denominadas: “planejamento”; “monitoramento e avaliação”; “apoio e supervisão”; “territorialização e área de abrangência”; “estabelecimento de prioridades”; e “registro de informações” (Figura 6.1). Todas as questões foram inicialmente dicotomizadas (adequadas/inadequadas) e depois agregadas para a construção dos seis indicadores, segundo os critérios e diretrizes de qualidade de uma APS de base territorial. Detalhes encontram-se na Tabela F.2 do Apêndice F.

As análises estatísticas apresentadas a seguir incluem: (i) LCA para caracterização da variável latente qualidade da assistência à criança (desfecho no modelo teórico apresentado na Figura 6.1); (ii) LCA para caracterização da variável latente qualidade do planejamento e organização dos serviços das equipes da APS (mediador no modelo teórico apresentado na Figura 6.1) e (iii) análise de mediação causal para decompor o efeito da gestão municipal na qualidade do cuidado à criança, via qualidade das atividades de planejamento e serviços das equipes da APS.

A Tabela 6.1 apresenta as estimativas da LCA para o construto “Disponibilidade e Qualidade da Assistência à Criança” pelas equipes da APS para um modelo com duas

Tabela 6.1: Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via **LCA** para a variável latente “Disponibilidade e Qualidade da Assistência à Criança” por equipes da APS. PMAQ- Brasil. 2011.

Indicadores	Global	Melhor Adequação	Pior Adequação
	(% adequação)	(Classe 1)	(Classe 2)
		Prevalência	
		56.9%	43.1%
		Probabilidade Condicional	
Cuidados Perinatais	30,2%	40,9%	16.0%
Medicamentos	65,2%	70.8%	57.8%
Práticas de Registro	76,8%	90.2%	59.1%
Atividades Tradicionais	56,9%	82.0%	23.9%
Causas Externas	28,3%	44.5%	7.00%
Alcance Comunitário	68,4%	86.3%	44.8%
Amamentação	87,4%	94.8%	77.6%
Provisão de Cuidados	60,0%	80.2%	33.3%
Oferta de Programas	78,3%	91.0%	61.6%

classes latentes. O nível de entropia do modelo foi de 0.62, indicando incerteza na separação das classes. Estes resultados descrevem as probabilidades de pertencimento a cada uma das classes latentes, bem como as probabilidades dos indicadores serem considerados adequados condicionalmente às classes latentes. Nota-se que a Classe 1 (com 56,9% de prevalência), denominada “Melhor Adequação”, se caracteriza por probabilidades de adequação mais altas em todos os indicadores que compõem este construto. Em contrapartida, a Classe 2 (com 43,1% de prevalência), intitulada “Pior Adequação”, apresenta probabilidades de adequação dos indicadores geralmente inferiores a 60%, com exceção dos indicadores de amamentação (77,6%) e oferta de programas (61,6%). A Tabela 6.1 apresenta ainda a distribuição de frequências de cada um dos indicadores da **LCA** na coluna “Global”, na qual se verifica que o indicador com menor probabilidade de adequação é aquele relacionado a atividades para causas externas (28,3%).

A Tabela 6.2 apresenta as estimativas para a **LCA** para o construto “Planejamento e Organização de serviços e processos de trabalho” das equipes da APS em um modelo com duas classes latentes. A entropia desse modelo foi de 0.55, indicando que existe um elevado grau de incerteza na separação de classes. Nota-se que a Classe 1 (41,0%), denominada “Melhor Adequação”, caracteriza-se por mais altas probabilidades de adequação em todos

Tabela 6.2: Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via **LCA** para a variável latente “Planejamento e Organização dos Serviços de Saúde” por equipes da APS. PMAQ-Brasil, 2011.

Indicadores	Global	Melhor Adequação	Pior Adequação
	(% adequação)	(Classe 1)	(Classe 2)
		Prevalência	
		41,0%	59,0%
		Probabilidade Condicional	
Planejamento	35,2%	67,2%	13,0%
Monitoramento e avaliação	31,4%	58,5%	12,5%
Apoio e supervisão	08,5%	16,1%	3,2%
Atribuição e abrangência	33,2%	56,1%	17,2%
Definição de prioridades	39,6%	68,2%	19,8%
Práticas de registro	58,8%	67,8%	52,7%

os indicadores, enquanto a Classe 2 (59,0%), designada como “Pior Adequação”, apresenta probabilidades de adequação bem inferiores em todos os indicadores. Por exemplo, 58,5% e 12,5% de adequação para atividade de monitoramento e avaliação, e 68,2% e 19,8% para definição de prioridades, respectivamente, nas Classe 1 (Melhor Adequação) e 2 (Pior Adequação).

Para estimação do efeito mediado, foram ajustados os dois modelos que são apresentados na Figura 6.2. O ajuste do primeiro modelo é feito via Análise de Classes Latentes (**LCA**) com covariáveis para investigar a relação entre a gestão municipal (A: exposição observada) e a qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS (\tilde{M} : mediador latente). A implementação deste modelo está amplamente disponível nos softwares estatísticos (Figura 6.2 (A)). O segundo modelo também considera **LCA** com covariáveis, mas a gestão municipal (A) é uma covariável observada, e a qualidade do planejamento e dos serviços (\tilde{M}) é uma covariável latente para o desfecho, que é a qualidade do cuidado infantil (\tilde{Y}), que também é latente. Para ajuste deste segundo modelo (Figura 6.2 (b)), é necessário o uso de procedimento em 3-passos (método BCH) para incorporar o erro de mensuração da covariável latente.

No primeiro ajuste (Figura 6.2A) foi modelada a probabilidade de melhor qualidade/adequação das atividades de “Planejamento e Organização (PLA)” das equipes da APS em função da adequação da Gestão Municipal (GES), cuja relação foi estimada por

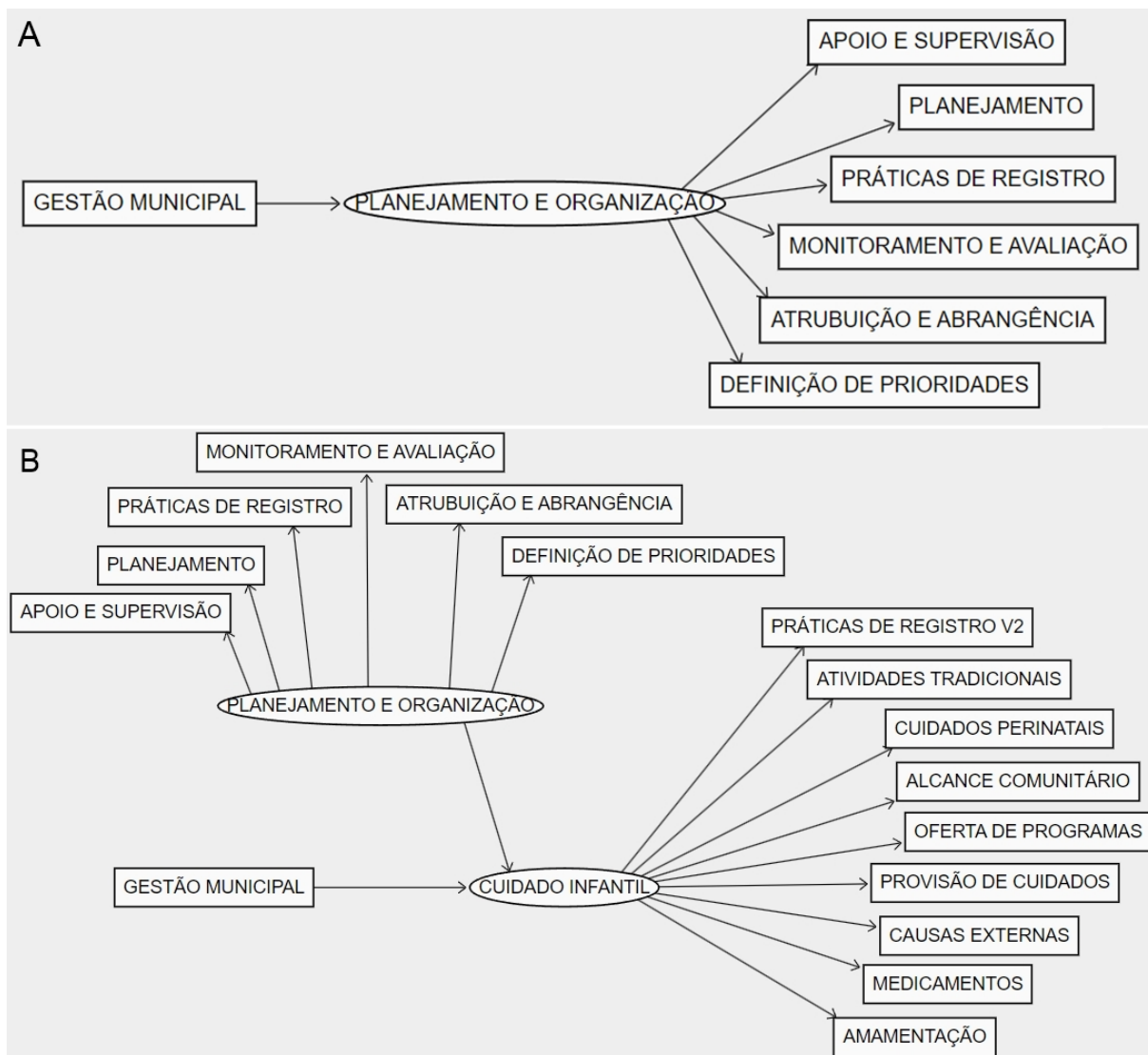


Figura 6.2: Diagrama das relações em um modelo de mediação com mediador e desfecho latentes.

um modelo de regressão logística com as seguintes estimativas:

$$\text{logit} \left\{ P(\widehat{PLA} = 1 | GES = a) \right\} = -0,527 + 0,268a$$

Esses resultados indicam que a adequação da Gestão Municipal (GES) ($a=1$) aumenta a chance de melhor adequação da qualidade do planejamento e organização dos serviços (PLA) das equipes da APS ($OR = \exp(0,268) = 1,31$).

No segundo ajuste (Figura 6.2B) estimou-se o efeito direto da adequação da Gestão Municipal (GES) e da qualidade do Planejamento e Organização (PLA) na qualidade do Cuidado Infantil (CUI), obtendo-se as seguintes estimativas:

$$\text{logit} \left\{ P[\widehat{CUI} = 1 | GES = a, PLA = m] \right\} = -0,863 + 0,121a + 3,526m.$$

Os resultados indicam uma relação positiva entre ambas covariáveis e a qualidade do Cuidado Infantil (CUI) pelas equipes da APS.

Tabela 6.3: Decomposição do efeito causal da adequação da gestão municipal na qualidade do cuidado infantil por equipes da APS-Brasil, 2011.

Metodologia	Estimador	Estimativa (OR)	$IC_{95\%}OR$
V&W	NIE	1,163	(0,828;1,498)
	NDE	1,137	(0,605;1,670)
	TE	1,322	(0,756;1,888)
Doretti	NIE	1,181	(0,831;1,531)
	NDE	1,112	(0,840;1,385)
	TE	1,314	(0,844;1,784)

A Tabela 6.3 apresenta as estimativas, na escala da razão de chances (OR), para a decomposição do efeito causal da adequação da gestão municipal na qualidade de atividades de cuidados infantil de equipes da APS utilizando duas metodologias distintas: $OR_{V\&W}^{NIE}$ (com a suposição de eventos raros) e $OR_{Doretti}^{NIE}$ (sem a suposição de eventos raros). Os intervalos de 95% de confiança para OR foram obtidos utilizando 2000 reamostragens *bootstrap*. Os efeitos natural indireto (NIE), natural direto (NDE) e o total (TE) não são estatisticamente significantes por nenhuma das metodologias. Por exemplo, sob a metodologia V&W, a estimativa do efeito indireto natural é de 1,163 ($IC_{95\%}OR^{NIE} = (0,828;1,498)$), sugerindo que há uma associação positiva, mas não significativa, entre a gestão municipal e a qualidade do cuidado à criança, que é mediada pela qualidade do planejamento e dos serviços de equipes da APS.

Em relação à identificabilidade do efeito causal, é importante destacar que para interpretação causal dos resultados destas análises estamos assumindo:

- (i) para identificação do efeito causal:
 - (a) garantia de que não há múltiplas versões do tratamento (gestão municipal) e não há interferência entre as unidades amostrais (equipes da APS).
 - (b) como não há definição de confundidores nesta aplicação, a suposição de ignorabilidade e positividade não se aplicam.
- (ii) para identificação do efeito causal mediado:
 - (a) que o modelo está corretamente especificado, ou seja, que não existem confundidores não mensurados (e não incluídas na análise) nas relações entre o cuidado infantil (desfecho) e a gestão municipal (tratamento), entre o cuidado

infantil (desfecho) e o planejamento e organização dos serviços da APS (mediador), e entre a gestão municipal (tratamento) e o planejamento e organização dos serviços da APS (mediador).

- (b) ausência de confundimento afetado pela gestão municipal (tratamento) na relação entre qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS (mediador) e a qualidade do cuidado infantil (desfecho).
- (iii) para identificação do efeito causal mediado incorporando variáveis latentes:
 - (a) não há variáveis confundidoras não mensuradas que afetam os indicadores das variáveis não diretamente observadas (A e \tilde{M} , ou \tilde{M} e \tilde{Y}).
 - (b) os indicadores das variáveis latentes (cuidado infantil e planejamento) não influenciam outras variáveis no mecanismo causal.
 - (c) o modelo de mensuração para as variáveis latentes (qualidade do cuidado à saúde da criança, e qualidade do planejamento e organização) está bem especificado (alta entropia).

Nesta primeira aplicação não foram definidos confundidores. Esta situação é equivalente a dizer que estamos tratando o problema como se a atribuição de tratamento tivesse sido aleatorizada. Na ausência de argumentos técnicos (i.e. baseados em alguma teoria vinculada à saúde pública), recomendamos a especificação clara que essas são as hipóteses necessárias para a correta interpretação das estimativas obtidas sob uma ótica causal e que, na medida do possível, devem ser validadas em outros dados e com análises de sensibilidade.

Adicionalmente, fazendo um paralelo com os achados dos estudos de simulação conduzidos no Capítulo [5](#), observamos que, no caso em que não há confundidores não mensurados e o mediador e o desfecho são latentes, o viés do NIE é baixo nos correspondentes estudos de simulação. No entanto, quando há problemas de má especificação, observa-se um viés considerável. É importante ressaltar que, quanto maior o número de indicadores e a entropia, melhor será a estimativa. Nesta aplicação da qualidade de componentes da APS, as variáveis latentes têm mais de seis indicadores, o que as torna capazes de produzir estimativas consistentes. No entanto, é necessário observar que os modelos apresentam entropia baixa, inferior a 0,65, o que pode dificultar a interpretação causal destas estimativas.

6.2 Intervenção de Promoção à Saúde Intersetorial em Adolescentes da Rede Pública no Interior da Bahia

Para ilustrar as metodologias estudadas e propostas em um cenário de análise que inclui variáveis latentes com mais de duas classes latentes, consideramos dados provenientes do projeto Promovendo Saúde na Escola (PROSE), um ensaio randomizado controlado, que teve como principais objetivos desenvolver e avaliar os efeitos de uma intervenção intersetorial de promoção da saúde relacionada aos padrões alimentares e de atividade física em adolescentes matriculados em escolas de ensino médio (intervenção Prose), pertencentes a territórios cobertos pela Estratégia Saúde da Família e Programa de Saúde na Escola em municípios da Bahia. Os municípios participantes do estudo foram: Morro do Chapéu, Barra do Choça, Paramirim, Santo Estevão, Nazaré, Riachão do Jacuípe, Jaguaquara, Poções, Conceição do Coité e São Gonçalo dos Campos.

Na intervenção Prose, as seguintes ações foram aplicadas: realização de oficinas de trabalho nos municípios de intervenção e em Salvador; curso de extensão em Educação Física realizado em Salvador; e curso de Extensão em Gestão de ações intersetoriais no SUS para profissionais de saúde e educação na modalidade de educação à distância. Essas ações foram voltadas para os escolares, seus familiares, professores, funcionários da escola, merendeiras, profissionais da Estratégia Saúde da Família e vendedores ambulantes de alimentos do entorno da escola.

A população do estudo é composta de estudantes dos primeiro e segundo anos do ensino médio de vinte escolas localizadas nos dez municípios baianos listados anteriormente que atendiam aos seguintes critérios de seleção: população total entre 20.000 e 65.000 habitantes; alta cobertura do Programa de Saúde da Família; Programa de Saúde Escolar implementado em pelo menos uma escola; e a existência de pelo menos um Núcleo de Apoio à Saúde da Família tipo 2, com no mínimo um nutricionista e um educador físico. A seguir são apresentados mais detalhes sobre o estudo, sobre as variáveis e o modelo teórico que será investigado nesta dissertação de mestrado.

A amostra calculada para o Projeto PROSE foi de 2.466 estudantes (1233 no grupo controle (sem intervenção) e 1233 no grupo de intervenção). Foram realizados três inquéritos escolares ao longo do tempo nas escolas dos dez municípios do Estado da Bahia, que foram alocados aleatoriamente nos grupos de intervenção e controle. O inquérito da linha de base ocorreu entre março e abril de 2013, seguido do primeiro inquérito de seguimento realizado após 6 meses do início da intervenção, e o segundo ocorreu 15 meses após o início da intervenção. Os dados foram coletados por meio de entrevistas, utilizando

questionários eletrônicos em tablets, além de coleta de dados antropométricos. Também houve coleta de amostras de sangue para avaliação dos níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de alta densidade, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade e glicemia por profissionais devidamente treinados para a coleta. Foram investigados aspectos relativos a hábitos alimentares, prática de atividade física, estado nutricional, uso de álcool e tabaco e condições de saúde.

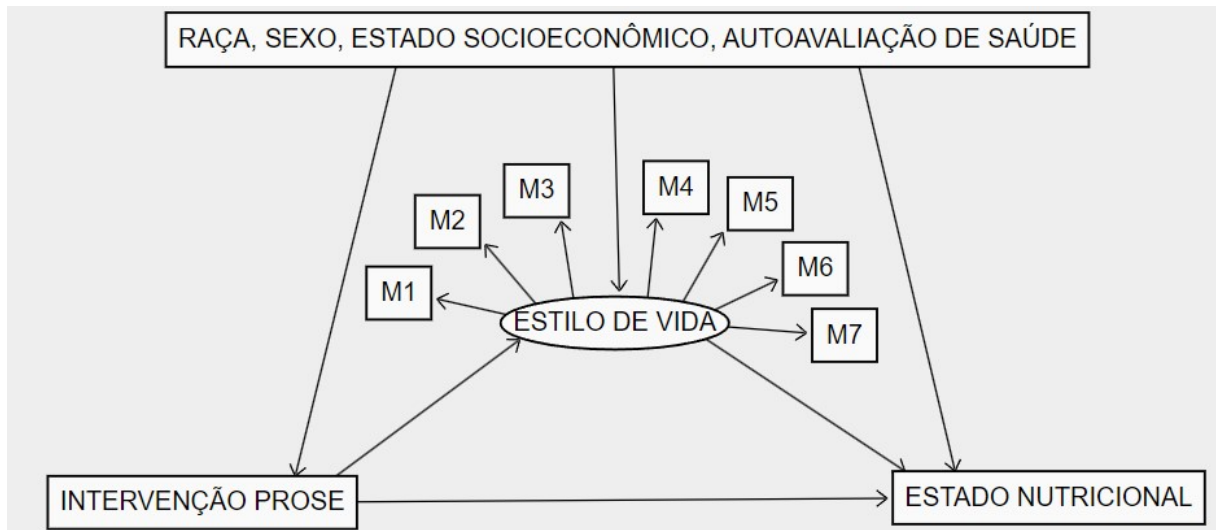


Figura 6.3: Modelo teórico para o efeito da intervenção do Estudo Prose no estado nutricional, mediado pelo construto estilo de vida, em escolares da Bahia, 2013.

O modelo teórico considerado para análise destes dados nesta dissertação de mestrado é apresentado na Figura 6.3, e objetiva avaliar o efeito causal da intervenção do PROSE no estado nutricional dos escolares, que pode ser decomposto por uma via indireta, mediada pelo estilo de vida dos estudantes. O construto estilo de vida vem sendo estudado por uma variedade de métodos de análise que dão conta da combinação ou agregação de comportamentos, com uso de diferentes indicadores, dificultando a comparação entre estudos. Neste projeto, utilizamos metodologia similar à apresentada por Pamponet (2021), que definiu estilo de vida com LCA considerando dados da linha de base do projeto PROSE, com uma amostra composta por 2202 indivíduos, sendo 1.477 do sexo feminino (67,1%) e 725 do sexo masculino (32,9%), com média de idade de 15,4 anos para as mulheres e 15,7 para os homens. O estilo de vida é definido como uma variável latente categórica (\tilde{M}) mensurada através de sete indicadores, que consideram comportamentos relacionados à atividade física, tempo de tela, consumo de alimentos ultraprocessados, consumo de alimentos protetores, consumo abusivo de álcool e tabaco, e abstinência recente de bebidas alcoólicas ou cigarro. A descrição da categoria desses indicadores é apresentada na Tabela 6.4. Informações detalhadas sobre os indicadores estão disponíveis na tese de doutorado de Pamponet (2021).

Tabela 6.4: Descrição das variáveis observadas que compõem a variável latente estilo de vida e categorias adotadas na análise de dados.

Variável	Descrição	Categorias
Atividade física	Tempo em minutos despendido por semana em atividades físicas moderadas ou vigorosas em atividades de lazer, atividades domésticas, deslocamento ativo (caminhar, pedalar) e atividades do trabalho	(0) Insuficientemente ativo: menos de 300 minutos por semana (1) Ativo: 300 minutos ou mais por semana
Atividade física de lazer	Tempo em minutos despendido por semana em atividades físicas de recreação, esporte, exercício ou lazer	(0) Baixa atividade física de lazer: menos de 60 minutos por semana (1) Suficiência em atividade física de lazer: 60 minutos ou mais por semana
Tempo de tela (televisão)	Tempo em minutos despendido em um dia comum da semana assistindo televisão nas posições sentada ou deitada	(0) Alto tempo de tela: mais de 4 horas por dia (1) Baixo tempo de tela: até 4 horas por dia
Consumo diário energético de alimentos ultraprocessados	Energia em Quilocalorias (Kcal) consumida diariamente por alimentos ultraprocessados	(0) Maior consumo de alimentos ultraprocessados: mais que 50% do valor energético em Kcal da dieta (1) Menor consumo de alimentos ultraprocessados: até 50% do valor energético em Kcal da dieta diária
Consumo de alimentos protetores	Quantidade, em grama, consumida diariamente de frutas (excluindo sucos), vegetais, leite e derivados, peixe e mariscos	(0) Menor consumo de alimentos saudáveis: consumo abaixo do percentil 75 da amostra (2082gr/dia) (1) Maior consumo de alimentos saudáveis: consumo a partir do percentil 75 da amostra (2082gr/dia)
Consumo recente de bebidas alcólicas ou cigarro	Consumo de bebidas alcólicas ou cigarro nos últimos trinta dias	(0) Uso recente de bebidas alcólicas ou cigarro: pelo menos 1 dose de bebidas ou 1 cigarro no último mês. (1) Abstinência recente de bebidas alcólicas ou cigarro: não fez uso de bebidas alcólicas ou cigarros no último mês.
Episódio de consumo abusivo de álcool	Ter vivido episódio de uso abusivo de bebidas alcólicas (porre ou bebedeira) no último ano	(0) Episódio de consumo de 6 doses ou mais de bebida alcólica na mesma ocasião no último ano. (1) Ausência de episódio de abuso de bebidas alcólicas no último ano.

Fonte: Pamponet (2021).

A avaliação do estado nutricional dos adolescentes, medido pela relação peso, altura, idade e demais indicadores antropométricos, permite identificar grupos de risco para desnutrição ou sobrepeso e obesidade. Sua principal forma de mensuração é através do IMC (Índice de Massa Corpórea). O IMC, relação entre o peso e a altura ao quadrado, foi usado para o diagnóstico do estado antropométrico do adolescente adotando-se os percentis propostos pela *World Health Organization* (WHO, 2007) segundo idade e sexo, categorizado em: magreza ($<$ percentil 3), eutrofia (\geq percentil 3 e $<$ percentil 85), sobrepeso ($>$ percentil 85 e $<$ percentil 97) e obesidade (IMC $>$ 97). Para as análises nesta dissertação, o estado nutricional foi dicotomizado (magreza/eutrofia vs sobrepeso/obesidade). Assim, na Figura 6.3 a variável estilo de vida é a mediadora do efeito da intervenção Prose (A) sobre o desfecho estado nutricional (Y).

Diversos fatores foram identificados como potenciais confundidores para as relações entre exposição (intervenção PROSE), o mediador (estilo de vida) e o desfecho (estado antropométrico). Dentre esses fatores, destacam-se as variáveis raça/cor (0 para branca/indígena/amarelo e 1 para negro/pardo), sexo (0 para feminino e 1 para masculino), estado socioeconômico (indicador composto por duas variáveis relacionadas à vulnerabilidade: responsável pelo domicílio em situação de desemprego e família recebendo benefícios do Programa Bolsa Família), e autoavaliação de saúde (0 para boa/muito boa e 1 para regular/ruim).

Inicialmente utilizou-se LCA para caracterização das classes latentes para o mediador estilo de vida dos escolares, que foi mensurado no *baseline* do PROSE. Para as análises desses dados são consideradas diferentes abordagens metodológicas para estimação do NIE discutidas previamente nesta dissertação: (i) propostas estendidas de Valeri e VanderWeele (2013) e de Doretti et al. (2021) (Seção 3.3) e (ii) incorporação de escores de propensão no modelo com respostas distais (Seção 3.4).

A Tabela 6.5 apresenta as estimativas da LCA considerando-se três classes latentes denominadas: “Saudável”, “Consumidores de álcool e tabaco” e “Menos saudável em relação à atividade física e alimentação”, a partir da interpretação das probabilidades condicionais estimadas. As probabilidades condicionais informam sobre os comportamentos relevantes para identificar o estilo de vida dos estudantes (entropia = 0,67). Na mesma tabela também encontra-se a distribuição de frequência dos indicadores de estilo de vida e as prevalências estimadas de cada classe latente. A classe latente “Saudável”, em geral, exibe probabilidades maiores de comportamentos mais saudáveis, enquanto a classe latente “Consumidores de álcool e tabaco” se destaca das demais pela frequência elevada de consumo abusivo de álcool e uso de cigarro. Por sua vez, a classe latente “Menos saudável em relação à atividade física e alimentação” é a que apresenta menores probabilidades condicionais referentes a comportamentos saudáveis relacionados à atividade física e dieta.

Tabela 6.5: Prevalências e probabilidades condicionais estimadas via **LCA** para o construto estilo de vida em escolares do Projeto PROSE. Bahia, 2013.

Indicadores	Global %	Saudável	Consumidores de álcool e tabaco	Menos saudável em relação a atividade física e alimentação
		(Classe 1)	(Classe 2)	(Classe 3)
		Prevalência		
		49,53%	10,69%	39,78%
		Probabilidade Condicional		
Atividade física	70,5%	86,0%	80,4%	48,4%
Atividade física de lazer	53,3%	93,7%	61,5%	0,90%
Tempo de tela	68,9%	72,5%	66,0%	65,1%
Consumo de ultraprocessados	79,6%	85,3%	78,4%	72,7%
Consumo de alimentos protetores	24,9%	30,0%	29,2%	17,3%
Ausência de episódio de consumo abusivo de álcool	89,1%	97,9%	16,4%	97,7%
Abstinência recente de bebidas alcóolicas ou cigarro	84,4%	93,1%	10,5%	93,5%

As estimativas das prevalências para as três classes latentes de estilo de vida são 49,53%, 10,69% e 39,78%, respectivamente, para “Saudável”, “Consumidores de álcool e tabaco” e “Menos saudável em relação à atividade física e alimentação”.

A implementação das metodologias de estimação do NIE envolveu o ajuste dos dois modelos apresentados na Figura 6.4. O primeiro ajuste é realizado via Análise de Classes

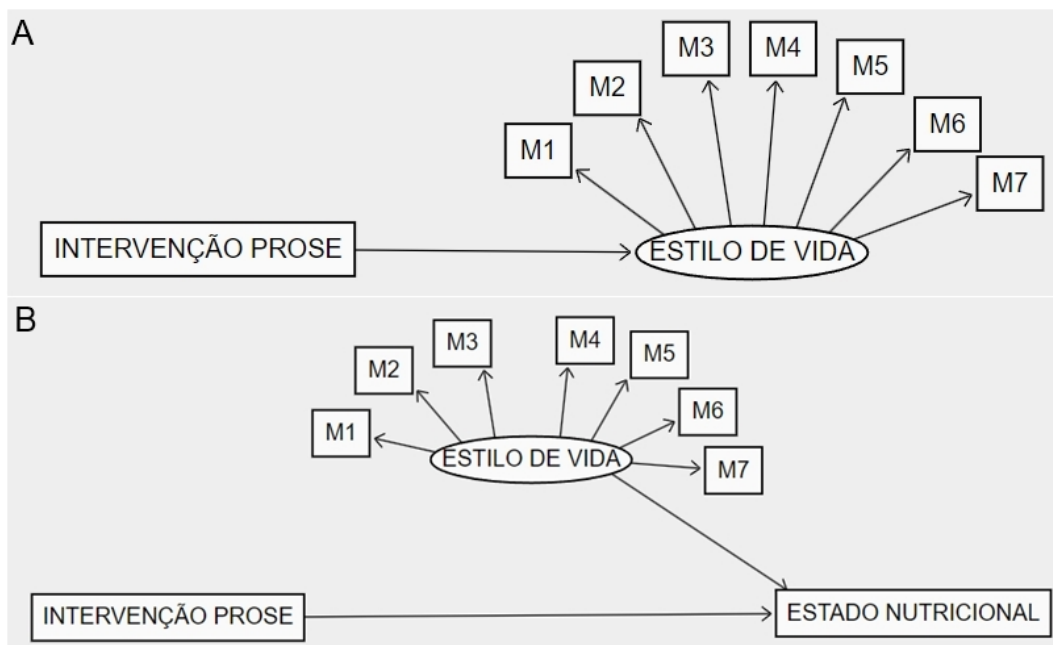


Figura 6.4: Diagrama das relações para análise de mediação, com mediador estilo de vida latente, na avaliação do efeito causal da intervenção PROSE no estado antropométrico de estudantes.

Latentes (LCA) com covariáveis, que investiga a relação entre a intervenção prose (A) e o estilo de vida latente (\tilde{M}) (Figura 6.4(A)). O segundo ajuste, por sua vez, usa um modelo para respostas distais, incluindo a intervenção (observado) e o estilo de vida (latente) como covariáveis para o desfecho observado, que é o estado nutricional (Y) (Figura 6.4(B)). Nas análises apresentadas nesta dissertação, o estado nutricional foi capturado no baseline do PROSE.

A Tabela 6.6 fornece estimativas, na escala da razão de chances (OR), para os Efeitos Naturais Indiretos obtidos para a comparação: “Saudáveis vs. Menos Saudáveis” e “Consumidores de Álcool e Tabaco vs. Menos Saudáveis”. O NIE não foi estatisticamente

Tabela 6.6: Decomposição do efeito causal da intervenção PROSE no estado antropométrico em escolares da Bahia, 2013.

Estimador	Estimativa (OR)	$IC_{95\%}OR$
Saudáveis (Menos Saudáveis)		
$OR_{V\&W}^{NIE}$	0,997	(0,986;1,008)
$OR_{Doretti}^{NIE}$	0,997	(0,905;1,089)
Consumidores de Álcool e Tabaco (Menos Saudáveis)		
$OR_{V\&W}^{NIE}$	0,991	(0,953;1,028)
$OR_{Doretti}^{NIE}$	0,991	(0,879;1,102)

significante, ao nível de 5%, em todas as análises realizadas. Adicionalmente, as estimativas do NIE são semelhantes para os dois estimadores utilizados ($OR_{V\&W}^{NIE}$ e $OR_{Doretti}^{NIE}$), com ORs variando entre 0,991 e 0,997. Entretanto, os respectivos intervalos de 95% de confiança para a OR^{NIE} diferem segundo a metodologia, apesar da não significância estatística em todos eles. Essas análises foram realizadas sem a inclusão dos confundidores.

Considerando os achados dos estudos de simulação para os cenários em que apenas o mediador é latente (consulte a Seção 5.6), as probabilidades de cobertura do estimador $OR_{Doretti}^{NIE}$ eram maiores, o que pode indicar uma habilidade superior deste estimador para capturar a verdadeira relação entre os grupos, tornando-se a escolha preferencial para estimar os efeitos indiretos em cenários que não pressupõem eventos raros e não têm má especificação do modelo. Destaca-se, por exemplo, no cenário “Saudáveis vs. Menos Saudáveis”, que a amplitude do intervalo de 95% de confiança do estimador $OR_{V\&W}^{NIE}$ é de 0,022, enquanto a amplitude do $IC_{95\%}$ para $OR_{Doretti}^{NIE}$ é maior, cerca de 18,4%. Essa diferença nas amplitudes dos ICs entre os estimadores sugere que o $OR_{Doretti}^{NIE}$ pode apresentar um maior grau de imprecisão em suas estimativas. Apesar disso, o $OR_{Doretti}^{NIE}$ obteve um melhor desempenho nas simulações em termos da probabilidade de cobertura.

A segunda metodologia considerada para decomposição do efeito causal da in-

tervenção PROSE no estado antropométrico, via estilo de vida, incorporou escores de propensão. Para lidar com os potenciais confundidores observados, os modelos descritos nesta dissertação incluíram pesos definidos em função dos escores de propensão, que é uma técnica estatística que nos permite controlar os confundidores durante a análise, contribuindo para a obtenção de resultados mais confiáveis e robustos. Essa abordagem pode ser fundamental para garantir a validade dos resultados e a interpretação correta dos efeitos observados. É relevante notar que todos os estudantes das escolas onde a intervenção foi realizada poderiam aderir ao programa caso desejassem. Através da estimação de escores de propensão (probabilidade de adesão à intervenção PROSE) em função dos confundidores listados anteriormente, observou-se que as pessoas do sexo masculino eram mais propensas a participar do programa, possivelmente devido ao interesse em utilizar os suplementos disponibilizados. Por outro lado, as pessoas em situação de maior vulnerabilidade econômica tinham menor propensão a aderir.

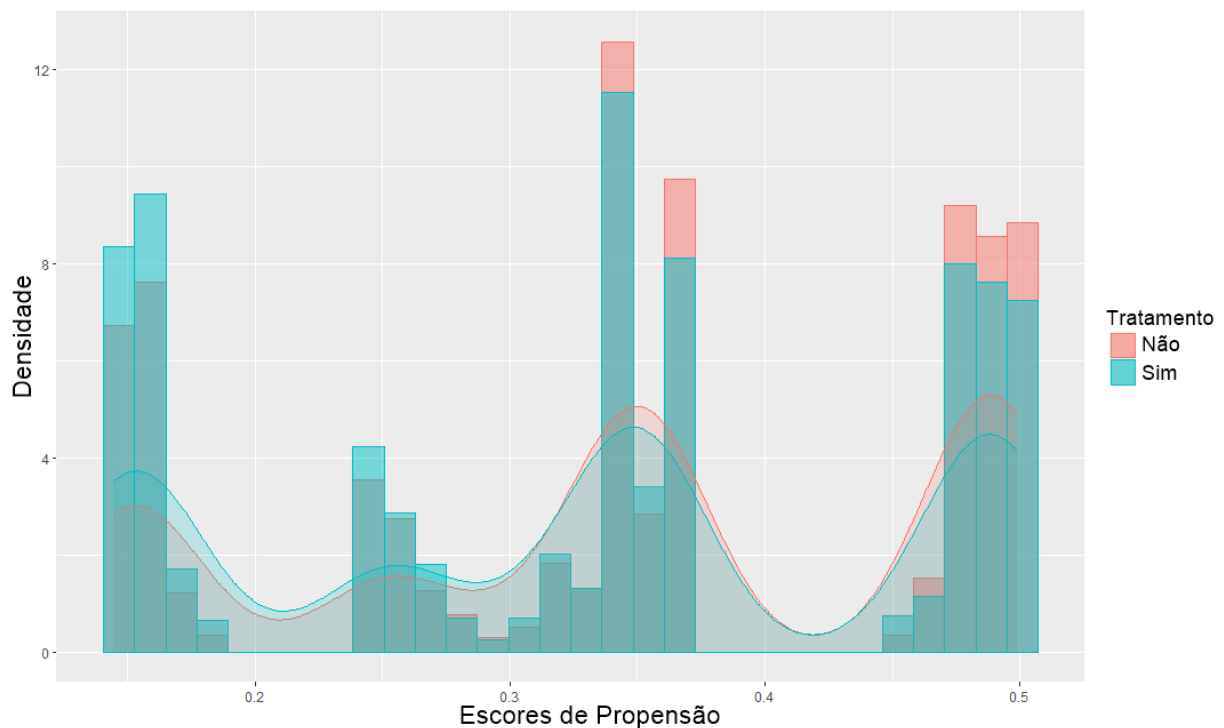


Figura 6.5: Densidades dos escores de propensão, segundo os grupos de tratamento.

Na Figura 6.5, a distribuição dos escores de propensão é apresentada, comparando-se os grupos tratados e não tratados. Os resultados sugerem um equilíbrio na distribuição dos confundidores, os quais foram utilizados para calcular os escores de propensão, garantindo a presença de indivíduos nos grupos tratado e controle com características similares.

A Tabela 6.7 apresenta as estimativas, na escala da razão de chances (OR) para os Efeitos Natural Indireto (NIE), Direto Natural (NDE) e Efeito Total (TE) ajustados para confundidores, utilizando escores de propensão considerando-se dois tipos de pesos:

i) estabilizados w_s e ii) não estabilizados w_i . Em geral, para ambos os ponderadores, não

Tabela 6.7: Decomposição do efeito causal da intervenção PROSE, usando métodos com escores de propensão, no estado antropométrico em escolares da Bahia, 2013.

Estimador	Wi (Não Estabilizado)		Ws (Estabilizado)	
	Estimativa (OR)	$IC_{95\%}OR$	Estimativa (OR)	$IC_{95\%}OR$
	Saudáveis / Menos Saudáveis			
NIE	0,991	(0,737;1,244)	0,991	(0,739;1,243)
NDE	1,254	(0,435;2,074)	1,254	(0,435;2,074)
TE	1,242	(0,430;2,054)	1,242	(0,430;2,055)
	Consumidores de Álcool e Tabaco / Menos Saudáveis			
NIE	0,990	(0,713;1,266)	0,990	(0,715;1,265)
NDE	1,255	(0,434;2,076)	1,255	(0,434;2,076)
TE	1,242	(0,430;2,055)	1,242	(0,430;2,055)

se identifica um efeito causal da intervenção PROSE no estado antropométrico, direta ou indiretamente via estilo de vida, segundo o modelo teórico especificado. A estimativa do NIE é bem similar para as comparações entre “Saudáveis / Menos Saudáveis” e “Consumidores de Álcool e Tabaco / Menos Saudáveis” com os dois tipos de pesos (estabilizado ou não), com estimativas variando entre 0,990 e 0,991, com intervalos de 95% de confiança para a OR que incluem o 1, implicando que não há efeito indireto estatisticamente significativo da intervenção do PROSE via estilo de vida no estado antropométrico.

A Figura 6.6 exibe os boxplots dos pesos (estabilizados w_i e não estabilizados w_s) de acordo com os grupos de tratamento. Observa-se a presença de valores discrepantes apenas para o grupo não tratado. Evidencia-se uma diferença nas distribuições dos pesos estabilizados e não estabilizados (w_i e w_s , respectivamente). Conforme evidenciado na literatura e nos estudos de simulação (Capítulo 5), os pesos w_s tendem a ser mais precisos para amostras pequenas. No entanto, à medida que o tamanho amostral aumenta, as estimativas tornam-se semelhantes. Isso justifica a semelhança das estimativas apresentadas anteriormente na Tabela 6.7.

Em relação à identificabilidade do efeito causal, é importante destacar que estamos assumindo:

- (i) para identificação do efeito causal:
 - (a) garantia de que não há múltiplas versões do tratamento (intervenção PROSE) e não há interferência entre os alunos (as unidades amostrais).
 - (b) o mecanismo de alocação da intervenção é independente das respostas potenciais dentro dos estratos determinados pelas covariáveis.

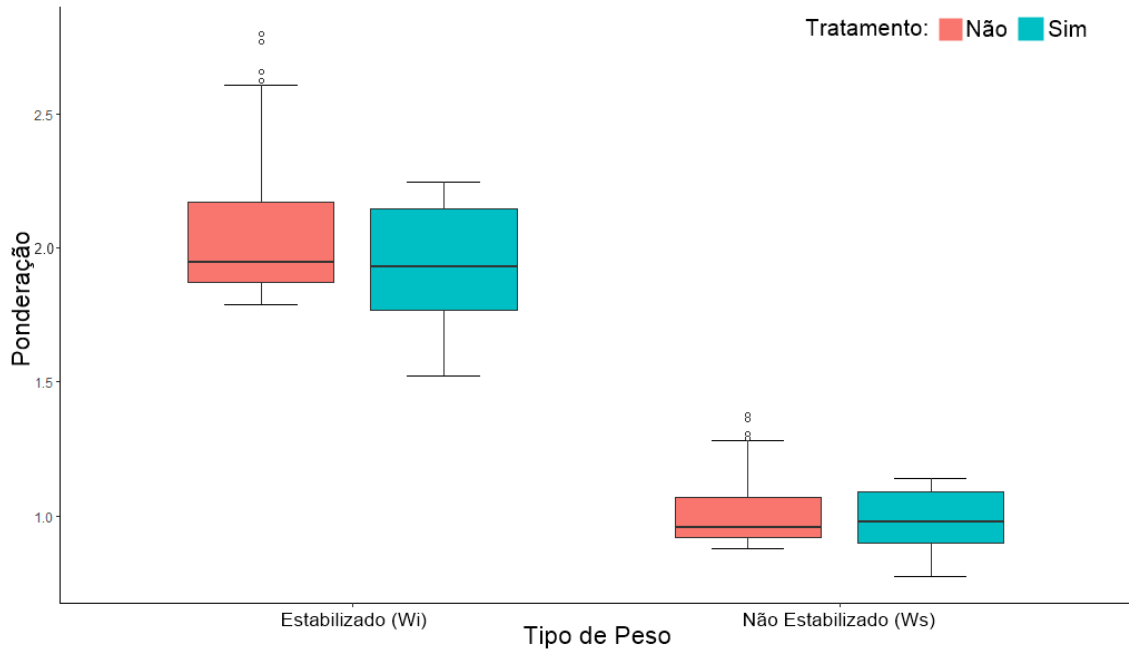


Figura 6.6: Boxplots dos pesos (estabilizados w_i e não estabilizados w_s) segundo os grupos de tratamento.

- (c) a probabilidade de receber a intervenção, condicional nas covariáveis, é maior que zero (Figura 6.5).
- (ii) para a identificação do efeito causal mediado:
 - (a) que o modelo está corretamente especificado, ou seja, que não existem confundidores não mensurados (e não incluídas na análise) nas relações entre o estado nutricional (desfecho) e a intervenção PROSE (tratamento), entre o estado nutricional (desfecho) e o estilo de vida (mediador), e entre a intervenção PROSE (tratamento) e o estilo de vida (mediador).
 - (b) ausência de confundimento afetado pela intervenção PROSE (tratamento) na relação entre o estilo de vida (mediador) e o estado nutricional (desfecho).
- (iii) para identificação do efeito causal mediado incorporando variáveis latentes:
 - (a) não há variáveis confundidoras não mensuradas que afetem os indicadores da variável não diretamente observada (A e \tilde{M} , ou \tilde{M} e Y).
 - (b) os indicadores da variável latente (estilo de vida) não influenciam outras variáveis no mecanismo causal.
 - (c) o modelo de mensuração para o estilo de vida (mediador latente) está bem especificado, ou seja, tem alta entropia.

(iv) forte ignorabilidade para os métodos com escores de propensão, ou seja, permutabilidade e positividade (em função dos escores de propensão), conforme descrito no item (i).

Adicionalmente, para auxiliar na interpretação dos resultados destas análises considera-se :

1. Homogeneidade das Escolas Seleccionadas: A aplicação supõe que as escolas seleccionadas nos dez municípios da Bahia têm características semelhantes em termos de população, infraestrutura e acesso aos serviços de saúde. Não havendo, desta forma, necessidade de inclusão de confundidores a nível municipal.
2. Representatividade da Amostra: A amostra seleccionada de 2.466 estudantes é considerada representativa da população de adolescentes matriculados em escolas de ensino médio nos municípios participantes do estudo.
3. Adesão à Intervenção: Supõe-se que os participantes, incluindo estudantes, familiares, professores e outros membros da comunidade escolar, aderiram às atividades propostas pela intervenção Prose.
4. Precisão das Variáveis: Assume-se que os instrumentos de coleta de dados, incluindo questionários eletrônicos e medições antropométricas, são precisos e confiáveis para avaliar hábitos alimentares, atividade física e estado nutricional dos adolescentes.

Por fim, fazendo-se um paralelo com os achados dos estudos de simulação conduzidos no Capítulo 5, identificou-se que, no caso em que não há confundidores não mensurados e o mediador é latente, o viés do NIE nos métodos com escores de propensão é baixo. No entanto, quando há problemas de má especificação, observa-se um viés considerável. É importante ressaltar que, quanto maior o número de indicadores e a entropia, melhor será a estimativa. Nesta aplicação, as variáveis latentes têm mais de seis indicadores, o que potencialmente produz estimativas consistentes. No entanto, é necessário observar que o modelo de mensuração para estilo de vida apresenta entropia baixa (0,67), o que pode limitar a interpretação causal destas estimativas.

Capítulo 7

Considerações Finais

A análise de mediação causal baseada em respostas potenciais tem sido amplamente utilizada em diversas áreas do conhecimento, ressaltando-se a epidemiologia e as ciências sociais. Seu objetivo é decompor o efeito causal de uma intervenção sobre determinados desfechos em uma componente direta e outra indireta (ou mediada). Os métodos mais conhecidos são descritos em termos de variáveis contínuas, especialmente modelos lineares (para ambos o mediador e o desfecho), ou de variáveis binárias. Em ambos as situações, no entanto, assume-se que as variáveis são mensuradas sem erro. Em alguns casos, no entanto, o mediador e/ou o desfecho podem ser variáveis não observadas diretamente, mas potencialmente caracterizadas via modelos de classes latentes.

A contribuição desta dissertação consiste na expansão e detalhamento da metodologia proposta por [Hsiao et al. \(2021\)](#) para a estimação de efeitos indiretos em modelos de mediação com variáveis latentes categóricas. Vale observar que até onde pudemos averiguar, [Hsiao et al. \(2021\)](#) é a única referência sobre o assunto anterior a esta dissertação. Diferentemente, nosso trabalho permite lidar não apenas com os casos em que tanto o mediador quanto o desfecho são latentes, mas também com aqueles em que apenas um deles é latente, o que inclui os modelos com respostas distais. Paradoxalmente, a presença de respostas distais aumenta a complexidade do modelo quando comparado ao caso em que o desfecho é latente. Além disso, a formulação matemática foi estendida para acomodar variáveis latentes com mais de duas classes latentes. Nesta dissertação estendemos as propostas de [Valeri e VanderWeele \(2013\)](#) (para eventos raros) e de [Doretto et al. \(2021\)](#) para estimar o Efeito Natural Indireto quando o mediador e/ou o desfecho são latentes. Por fim, ressaltamos que além dos métodos baseados em modelos de regressão para o desfecho, também consideramos métodos baseados em escores de propensão e modelos marginais estruturais com variáveis latentes.

O uso de escores de propensão na análise de mediação causal permite a identificação dos efeitos causais de interesse com a consequente remoção de potenciais vieses devido à

presença de confundidores em estudos observacionais, sem que seja necessário um modelo específico para o desfecho (incluindo as respostas potenciais). A inclusão desses escores nos modelos de mediação oferece uma abordagem robusta para lidar com a complexidade das relações entre as variáveis latentes, permitindo uma estimativa precisa dos efeitos diretos e indiretos. Essa metodologia não apenas reforça a validade das inferências causais quando comparada a outros métodos (e.g. via modelos de regressão para o desfecho), mas também fornece novos *insights* sobre os mecanismos estudados. Assim, a incorporação de escores de propensão na mediação causal com variáveis latentes representa um avanço significativo na análise de dados complexos, permitindo uma investigação mais aprofundada das relações causais em contextos nos quais as variáveis latentes desempenham um papel crucial.

Estudos de simulação foram conduzidos para avaliar propriedades dos estimadores propostos em amostras finitas, considerando diferentes cenários de violação dos pressupostos de identificação causal. Os resultados, portanto, apresentam uma compilação de avaliações conduzidas em uma variedade de cenários, com foco na análise de diferentes métodos de estimação (BCH e NAIVE) juntamente com variações nos tamanhos amostrais e no número/tipo de variáveis latentes (desfecho e/ou mediador latentes). A estimação do efeito natural indireto também é analisada na presença de eventos não raros considerando-se os modelos propostos por Valeri e VanderWeele (2013) e Doretti et al. (2021) estendidos para incluir variáveis latentes. Com isso, pretendemos avaliar a sensibilidade das estimativas e a robustez das conclusões em diferentes contextos. Em relação ao modelo de mensuração caracterizado via análise de classes latentes, consideramos variações na qualidade do modelo/separação de classes medida através da entropia (ruim, fraco e bom) e também no número de indicadores binários (3, 6 e 9) para compreender como estes aspectos do modelo podem impactar a estimação do NIE. Além disso, os estudos de simulação verificaram o papel das variáveis de confusão e da interação entre exposição e mediador em formulações mais complexas no modelo estrutural. Essa avaliação visa capturar possíveis efeitos moderadores e controlar fatores de confusão que poderiam distorcer a estimação do efeito causal.

Os resultados dos estudos de simulação evidenciam diversos aspectos relevantes, dentre os quais alguns podem ser ressaltados. Por exemplo, o método NAIVE apresenta desempenho insatisfatório na presença de variáveis latentes, reforçando a importância da incorporação dos erros de mensuração nestas análises. No entanto, quando consideramos todos os métodos avaliados, verificamos que as propriedades dos estimadores melhoram nos seguintes casos: (a) quando o tamanho amostral aumenta, (b) quando apenas o desfecho é latente e (c) em modelos de mensuração com maior entropia e maior número de indicadores. Além disso, identificamos a presença de viés nas estimativas do NIE nos casos em que o modelo é mal especificado (i.e. ausência de confundidores e/ou termo de

interação entre exposição e mediador); e em que há um aumento do número de classes latentes. A magnitude do efeito da má-especificação do modelo varia com a força da relação dos componentes omissos com a exposição, mediador e/ou desfecho.

Resumindo, os resultados dos estudos de simulação sugerem que a escolha do método de estimação exerce um impacto considerável na precisão da estimativa do efeito natural indireto, com variações importantes, dependendo dos diversos aspectos mencionados previamente. Portanto, a seleção cuidadosa do método de estimação é fundamental, e deve ser orientada pelos objetivos específicos da pesquisa e pela qualidade desejada das estimativas. Além disso, é importante indicar a necessidade de estudos de simulação adicionais para incorporar cenários não explorados nesta dissertação como, por exemplo, o caso com mais de duas classes latentes para o desfecho, ou em casos com escores de propensão envolvendo variáveis com mais de duas classes latentes. Deste modo, apontam para possíveis direções futuras de pesquisa e ressaltam a importância do rigor metodológico na estimação e identificação dos efeitos causais mediados.

Por fim, as metodologias para estimação do NIE e NDE descritas nesta dissertação na presença de variáveis latentes categóricas são ilustradas pela análise de dados reais para avaliar a decomposição dos efeitos: (i) de uma intervenção de promoção à saúde intersectorial na obesidade, mediada pelo estilo de vida, em adolescentes matriculados em escolas da rede pública no interior da Bahia; e (ii) da gestão municipal de saúde na qualidade do cuidado infantil de equipes da atenção primária à saúde (APS), mediada pela qualidade do planejamento e organização dos serviços da APS. Em suma, as metodologias propostas nesta dissertação mostram-se promissoras para a análise de mediação causal com variáveis latentes categóricas na sua aplicação em dados reais. De fato, demonstramos neste trabalho a sua utilidade para a obtenção de estimativas não viesadas, ressaltando o papel dos critérios de identificação causal na boa interpretação na análise de mediação. No entanto, ainda há desafios a serem abordados na literatura para ampliar essa abordagem a contextos ainda mais complexos, como a incorporação de dependência das observações.

Apêndice A

Modelos de Mediação para Variáveis Contínuas e/ou Binárias

A.1 Mediador contínuo e desfecho binário

Seja A o tratamento, suponha que o mediador M seja contínuo e o desfecho Y seja binário (e raro). Considere que os modelos a seguir, em que l denota um vetor e pode conter múltiplas variáveis de confusão, se adequem aos dados observados e que o termo de erro no modelo de regressão para M siga uma distribuição normal com média 0 e variância σ^2 .

$$E[M|A = a, L = l] = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l$$

$$\text{logit} \{P[Y = 1|A = a, M = m, L = l]\} = \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 a m + \theta_4^T l$$

Se os modelos de regressão estiverem devidamente especificados e não houver violação das suposições, podemos expressar os seguintes efeitos:

Efeito direto controlado (CDE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned} OR_{a,a^*|l}^{CDE}(m) &= \frac{P(Y_{am} = 1|l) / \{1 - P(Y_{am} = 1|l)\}}{P(Y_{a^*m} = 1|l) / \{1 - P(Y_{a^*m} = 1|l)\}} \\ &= \exp[(\theta_1 + \theta_3 m)(a - a^*)] \end{aligned}$$

Efeito natural direto (NDE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned} OR_{a,a^*|l}^{NDE}(a^*) &= \exp \left[\log \left\{ \frac{P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l)\}}{P(Y_{a^*M_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{a^*M_{a^*}} = 1|l)\}} \right\} \right] \\ &\sim \exp \left[\{\theta_1 + \theta_3 (\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l + \theta_2 \sigma^2)\} (a - a^*) + 0.5\theta_3^2 \sigma^2 (a^2 - a^{*2}) \right] \end{aligned}$$

Efeito natural indireto (NIE) na escala da razão de chances:

$$OR_{a,a^*|l}^{NIE} = \exp \left[\log \left\{ \frac{P(Y_{aM_a} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_a} = 1|l)\}}{P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l)\}} \right\} \right] \\ \sim \exp [(\theta_2\beta_1 + \theta_3\beta_1a) (a - a^*)]$$

Efeito total (TE) na escala da razão de chances:

$$OR_{a,a^*|l}^{TE} = \frac{P(Y_a = 1|l) / \{1 - P(Y_a = 1|l)\}}{P(Y_{a^*} = 1|l) / \{1 - P(Y_{a^*} = 1|l)\}} \\ = OR^{NIE} * OR^{NDE} \\ = \exp [(\theta_1 + \theta_3\beta_0 + \theta_3\beta_1a^* + \theta_3\beta_2^Tl + \theta_2\beta_1 + \theta_3\beta_1a + \theta + 3\theta_2\sigma^2) (a - a^*)]$$

A.2 Mediador binário e desfecho contínuo

Seja A o tratamento, suponha que o mediador M seja binário e o desfecho Y seja contínuo. Considere que os modelos a seguir, em que l denota um vetor e pode conter múltiplas variáveis de confusão, se adequem aos dados observados e que o termo de erro no modelo de regressão para Y siga uma distribuição normal com média 0 e variância σ^2 .

$$\text{logit} \{P(M = 1|A = a, L = l)\} = \beta_0 + \beta_1a + \beta_2^Tl \\ E(Y| = 1|A = a, M = m, L = l) = \theta_0 + \theta_1a + \theta_2m + \theta_3am + \theta_4^Tl$$

Se os modelos de regressão estiverem devidamente especificados e não houver violação das suposições, podemos expressar os seguintes efeitos:

Efeito natural direto (NDE) na escala da razão de chances:

$$NDE_{a,a^*|l}(a^*) = E[Y_{aM_{a^*}} - Y_{a^*M_{a^*}}|l = c] \\ = \{\theta_1(a - a^*) + \theta_3(a - a^*)\} \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1a + \beta_2^Tl]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1a + \beta_2^Tl]}$$

Efeito natural indireto (NIE) na escala da razão de chances:

$$NIE_{a,a^*|l}(a) = E[Y_{aM_a} - Y_{aM_{a^*}}|l = c] \\ = (\theta_2 + \theta_3a) \left\{ \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1a + \beta_2^Tl]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1a + \beta_2^Tl]} - \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1a^* + \beta_2^Tl]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1a^* + \beta_2^Tl]} \right\}$$

Efeito total (TE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned}
TE_{a,a^*|l} &= E[Y_a - Y_{a^*}|l = c] \\
&= \{\theta_1(a - a^*)\} + \{\theta_3(a - a^*)\} \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l]} \\
&\quad + \{\theta_2 + \theta_3 a\} \left\{ \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l]} - \frac{\exp[\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l]}{1 + \exp[\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l]} \right\}
\end{aligned}$$

A.3 Mediador binário e desfecho binário

Seja A o tratamento, suponha que o mediador M seja binário e o desfecho Y seja binário (não raro). Considere que os modelos a seguir, em que l denota um vetor e pode conter múltiplas variáveis de confusão, se adequem aos dados observados.

$$\begin{aligned}
\text{logit}\{P(M = 1|A = a, L = l)\} &= \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l \\
\text{logit}\{P(Y = 1|A = a, M = m, L = l)\} &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 am + \theta_4^T l
\end{aligned}$$

Se os modelos de regressão estiverem devidamente especificados e não houver violação das suposições, podemos expressar os seguintes efeitos:

Efeito natural direto (NDE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned}
OR_{a,a^*|l}^{NDE}(a^*) &= \exp \left[\log \left\{ \frac{P(Y_{aM_a^*} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_a^*} = 1|l)\}}{P(Y_{a^*M_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{a^*M_{a^*}} = 1|l)\}} \right\} \right] \\
&\sim \left\{ \frac{\exp[\theta_1 a] (1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l])}{\exp[\theta_1 a^*] (1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a^* + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l])} \right\}
\end{aligned}$$

Efeito natural indireto (NIE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned}
OR_{a,a^*|l}^{NIE}(a) &= \exp \left[\log \left\{ \frac{P(Y_{aM_a} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_a} = 1|l)\}}{P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l) / \{1 - P(Y_{aM_{a^*}} = 1|l)\}} \right\} \right] \\
&\sim \frac{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)]}{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)]}
\end{aligned}$$

Efeito total (TE) na escala da razão de chances:

$$\begin{aligned}
 OR_{a,a^*|l}^{TE} &= \frac{P(Y_a = 1|l) / \{1 - P(Y_a = 1|l)\}}{P(Y_a^* = 1|l) / \{1 - P(Y_a^* = 1|l)\}} \\
 &= OR^{NIE} * OR^{NDE} \\
 &= \left\{ \frac{\exp[\theta_1 a] (1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l])}{\exp[\theta_1 a^*] (1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a^* + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l])} \right\} \\
 &\quad * \frac{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)]}{[1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l)] [1 + \exp(\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta_2^T l)]}
 \end{aligned}$$

Apêndice B

Método Delta para Obtenção dos Erros Padrão do NIE na escala da razão de chances

A estimação dos erros padrão através do método delta é detalhado neste Apêndice. É importante destacar que as formulações mencionadas na seção [B.1](#) são extraídas do artigo de [Valeri e VanderWeele \(2013\)](#). Entretanto, o artigo de [Doretti et al. \(2021\)](#) não fornece essas formulações; portanto, as formulações apresentadas em [B.2](#) foram derivadas neste trabalho para o efeito natural indireto na escala da razão de chances.

B.1 Suposição de Eventos Raros

Considere os seguintes modelos de regressão logística:

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{P(M = 1|A = a, L = l)}{P(M = 2|A = a, L = l)} \right] &= \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2^T l \\ \log \left[\frac{P(Y = 1|A = a, M = m, L = l)}{P(Y = 2|A = a, M = m, L = l)} \right] &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m + \theta_3 a m + \theta_4^T l, \end{aligned}$$

Suponha que os modelos tenham sido ajustados usando software padrão de regressão logística e que as estimativas resultantes $\hat{\beta}$ de $\beta = (\beta_0, \beta_1)^T$ e $\hat{\theta}$ de $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2)^T$ tenham matrizes de covariância $\Sigma_{\hat{\beta}}$ e $\Sigma_{\hat{\theta}}$. Então, a matriz de covariância de $(\hat{\beta}_0, \hat{\theta}_0)$ é

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{\hat{\beta}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \Sigma_{\hat{\theta}} \end{pmatrix}$$

Os erros-padrão dos efeitos diretos e indiretos controlados e naturais podem ser obtidos (usando o método delta) como

$$\sqrt{\delta^T \Sigma \delta}.$$

Considere as seguintes expressões:

$$A = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta'_2 c]}{(1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a + \beta'_2 c])}$$

$$B = \frac{\exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta'_2 c]}{(1 + \exp[\theta_2 + \theta_3 a + \beta_0 + \beta_1 a^* + \beta'_2 c])}$$

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

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

com

$$\delta = (d_1, d_2, d_3, d_4, d_5, d_6, d_7, d_8).$$

sendo

$$d_1 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \beta_0} = A - B$$

$$d_2 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \beta_1} = a[A - B]$$

$$d_3 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \beta_2} = 0$$

$$d_4 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \theta_0} = (D + A) - (K + B)$$

$$d_5 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \theta_1} = a^*[D - B] + a[A - K]$$

$$d_6 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \theta_2} = c'[D + A] - a[K + B]$$

$$d_7 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \theta_3} = 0$$

$$d_8 = \frac{\partial OR_{V\&W}^{NIE}}{\partial \theta_4} = 0$$

As formulações para calcular os erros padrão dos efeitos diretos naturais e totais estão disponíveis no material suplementar de [Valeri e VanderWeele \(2013\)](#). Consulte-o para obter mais informações.

B.2 Ausência de Suposição de Eventos Raros

Considere os seguintes modelos de regressão logística:

$$\begin{aligned} \log \left[\frac{P(M = 1|A = a, L = l)}{P(M = 2|A = a, L = l)} \right] &= \beta_0 + \beta_1 a \\ \log \left[\frac{P(Y = 1|A = a, M = m, L = l)}{P(Y = 2|A = a, M = m, L = l)} \right] &= \theta_0 + \theta_1 a + \theta_2 m, \end{aligned}$$

Suponha que os modelos tenham sido ajustados usando software padrão de regressão logística e que as estimativas resultantes $\hat{\beta}$ de $\beta = (\beta_0, \beta_1)^T$ e $\hat{\theta}$ de $\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2)^T$ tenham matrizes de covariância $\Sigma_{\hat{\beta}}$ e $\Sigma_{\hat{\theta}}$. Então, a matriz de covariância de $(\hat{\beta}_0, \hat{\theta}_0)$ é

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \Sigma_{\hat{\beta}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \Sigma_{\hat{\theta}} \end{pmatrix}$$

Os erros-padrão dos efeitos diretos e indiretos controlados e naturais podem ser obtidos (usando o método delta) como

$$\sqrt{\delta^T \Sigma \delta}.$$

Considere as seguintes expressões:

$$A_1 = A(a) = \beta_0 + \beta_1 a$$

$$A_2 = A(a^*) = \beta_0 + \beta_1 a^*$$

$$B = 2\theta_0 + 2a\theta_1 + 2\theta_2$$

$$C = 2\theta_0 + 2a\theta_1 + \theta_2$$

$$D = \theta_0 + a\theta_1 + 2\theta_2$$

$$E = \theta_0 + a\theta_1$$

$$F = \theta_0 + a\theta_1 + \theta_2$$

com

$$\delta = (d_1, d_2, d_3, d_4, d_5),$$

sendo

$$\begin{aligned}
d_1 &= \frac{\partial OR_{Doretti}^{NIE}}{\partial \beta_0} \\
&= \frac{e^{A(a)}(e^B - e^C + e^D - e^E + e^{\theta_2} - 1)}{y^2} \cdot g \\
&+ f \cdot \frac{(-e^{A(a^*)})(e^B - e^C + e^D - e^E + e^{\theta_2} - 1)}{w^2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d_2 &= \frac{\partial OR_{Doretti}^{NIE}}{\partial \beta_1} \\
&= \frac{ae^{A(a)}(e^B - e^C + e^D - e^E + e^{\theta_2} - 1)}{y^2} \cdot g \\
&+ f \cdot \frac{(-a^* e^{A(a^*)})(e^B - e^C + e^D - e^E + e^{\theta_2} - 1)}{w^2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d_3 &= \frac{\partial OR_{Doretti}^{NIE}}{\partial \theta_0} \\
&= \frac{-e^{A(a)}(e^D + e^E - 2e^F)}{y^2} \cdot g \\
&+ f \cdot \frac{e^{A(a^*)}(e^D + e^E - 2e^F)}{w^2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d_4 &= \frac{\partial OR_{Doretti}^{NIE}}{\partial \theta_1} \\
&= \frac{-ae^{A(a)}(e^D + e^E - 2e^F)}{y^2} \cdot g \\
&+ f \cdot \frac{ae^{A(a^*)}(e^D + e^E - 2e^F)}{w^2}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
d_5 &= \frac{\partial OR_{Doretti}^{NIE}}{\partial \theta_2} \\
&= \frac{e^{2A(a)}((E)e^{\theta_2+2} + 2e^F + e^{\theta_2}) + e^{A(a)}(e^C + 2e^F + e^{\theta_2})}{y^2} \cdot g \\
&+ f \cdot \frac{(-e^{2A(a^*)})((E)e^{\theta_2+2} + 2e^F + e^{\theta_2}) - e^{A(a^*)}(e^C + 2e^F + e^{\theta_2})}{w^2}
\end{aligned}$$

em que

$$f = \frac{\exp(\theta_2 + \beta_0 + \beta_1 a)\{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a)\} + 1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2)}{\exp(\beta_0 + \beta_1 a)\{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a)\} + 1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2)}$$

$$g = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 a^*)\{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a)\} + 1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2)}{\exp(\theta_2 + \beta_0 + \beta_1 a^*)\{1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a)\} + 1 + \exp(\theta_0 + \theta_1 a + \theta_2)}.$$

Aqui, estas derivações foram realizadas considerando um modelo sem covariáveis e interações. No entanto, sua expressão para a inclusão de covariáveis e interações é trivial.

Apêndice C

Probabilidades Condicionais dos Estudos de Simulação

As Tabelas C.1-C.5 exibem as probabilidades condicionais empregadas na simulação de dados para os modelos de variáveis latentes M e/ou Y, considerando 3, 6 e 9 indicadores. Os níveis de entropia da Análise de Classes Latentes (LCA) foram especificados com base nos valores atribuídos às probabilidades condicionais, assegurando que a entropia se situasse nos intervalos: (i) entre 0,8 e 0,85 (boa), entre 0,7 e 0,75 (fraca) e entre 0,6 e 0,65 (ruim).

Tabela C.1: Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 3 indicadores.

Entropia	Indicador	Classe 1		Classe 2	
		P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)
Boa	M1	0,230	0,770	0,700	0,300
	M2	0,050	0,950	0,900	0,100
	M3	0,020	0,980	0,730	0,270
Fraca	M1	0,300	0,700	0,770	0,230
	M2	0,020	0,980	0,900	0,100
	M3	0,050	0,950	0,380	0,620

Tabela C.2: Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável desfecho com 3 indicadores.

Entropia	Indicador	Classe 1		Classe 2	
		P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)
Boa	Y1	0,226	0,774	0,703	0,297
	Y2	0,051	0,949	0,900	0,100
	Y3	0,013	0,987	0,717	0,283
Fraca	Y1	0,289	0,711	0,762	0,238
	Y2	0,021	0,979	0,903	0,097
	Y3	0,050	0,950	0,370	0,630

Tabela C.3: Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 6 indicadores.

Tipo de Entropia	Indicador	Classe 1		Classe 2	
		P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)
Boa	M1	0,150	0,850	0,800	0,200
	M2	0,050	0,950	0,760	0,240
	M3	0,200	0,800	0,700	0,300
	M4	0,800	0,200	0,950	0,050
	M5	0,150	0,850	0,630	0,370
	M6	0,100	0,900	0,700	0,300
Fraca	M1	0,170	0,830	1,000	0,000
	M2	0,600	0,400	0,650	0,350
	M3	0,320	0,680	0,530	0,470
	M4	0,570	0,430	0,770	0,230
	M5	0,800	0,200	0,900	0,100
	M6	0,400	0,600	0,840	0,160
Ruim	M1	0,200	0,800	0,700	0,300
	M2	0,100	0,900	0,600	0,400
	M3	0,300	0,700	0,760	0,240
	M4	0,800	0,200	0,900	0,100
	M5	0,050	0,950	0,370	0,630
	M6	0,200	0,800	0,600	0,400

Tabela C.4: Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável desfecho com 6 indicadores.

Tipo de Entropia	Indicador	Classe 1		Classe 2	
		P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)
Boa	Y1	0,152	0,848	1,000	0,000
	Y2	0,542	0,458	0,654	0,346
	Y3	0,336	0,664	0,526	0,474
	Y4	0,578	0,422	0,775	0,225
	Y5	0,072	0,928	0,941	0,059
	Y6	0,403	0,597	0,855	0,145
Fraca	Y1	0,200	0,800	0,700	0,300
	Y2	0,050	0,950	0,760	0,240
	Y3	0,289	0,711	0,762	0,238
	Y4	0,800	0,200	0,903	0,097
	Y5	0,050	0,950	0,630	0,370
	Y6	0,200	0,800	0,600	0,400
Ruim	Y1	0,200	0,800	0,700	0,300
	Y2	0,100	0,900	0,600	0,400
	Y3	0,289	0,711	0,762	0,238
	Y4	0,800	0,200	0,903	0,097
	Y5	0,050	0,950	0,370	0,630
	Y6	0,200	0,800	0,600	0,400

Tabela C.5: Probabilidades condicionais para a geração dos indicadores da variável mediadora com 9 indicadores e 4 classes latentes (Simulação 3).

Entropia	Indicador	Classe 1		Classe 2		Classe 3		Classe 4	
		P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)	P(Y=1)	P(Y=0)
Boa	M1	0,251	0,749	0,919	0,081	0,318	0,682	0,938	0,062
	M2	0,342	0,658	0,946	0,054	0,617	0,383	1,000	0,000
	M3	0,298	0,702	0,939	0,061	0,359	0,641	0,983	0,017
	M4	0,369	0,631	0,369	0,130	0,870	0,515	0,987	0,013
	M5	0,342	0,658	0,946	0,054	0,617	0,383	1,000	0,000
	M6	0,276	0,724	0,385	0,615	0,753	0,247	0,838	0,162
	M7	0,111	0,889	0,395	0,605	0,866	0,134	0,979	0,021
	M8	0,134	0,866	0,570	0,430	0,878	0,122	0,983	0,017
	M9	0,064	0,936	0,664	0,336	0,963	0,037	0,998	0,002

Apêndice D

Sintaxe Computacional dos Modelos no Mplus

D.1 Mediador e Desfecho Latentes

LCA para o Desfecho

TITLE: Cenário Y e M Latentes

LCA com covariáveis (2 modelos) em 3 etapas

! Etapa 0 - A

! Objetivo: LCA para o desfecho;

! Obter valores iniciais para a Etapa 1;

DATA:

FILE IS "data.dat";

VARIABLE:

NAMES = A m1-m6 y1-y6;

USEVAR ARE y1-y6;

CATEGORICAL = y1-y6;

CLASSES = c1y(2);

AUXILIARY = A m1-m6;

MISSING = .;

ANALYSIS:

TYPE = MIXTURE;

STARTS = 50 10;

LCA para o Mediador

TITLE: Cenário Y e M Latentes

LCA com covariáveis (2 modelos) em 3 etapas

! Etapa 0 - B (LCA para M)

! Objetivo: LCA para o mediador;

! Obter valores iniciais para a Etapa 1;

DATA:

FILE IS "data.dat";

VARIABLE:

NAMES = A m1-m6 y1-y6;

USEVAR ARE m1-m6;

CATEGORICAL = m1-m6;

CLASSES = c1m(2);

AUXILIARY = A y1-y6;

MISSING = .;

ANALYSIS:

TYPE = MIXTURE;

STARTS = 50 10;

Etapa 1A

TITLE: Cenário Y e M Latentes

LCA com covariáveis (2 modelos) em 3 etapas

! Objetivo: Utilizar resultados do LCA para o desfecho;

! para salvar o conjunto de dados com variável latente para Y;

DATA:

FILE IS "data.dat";

VARIABLE:

NAMES = A m1-m6 y1-y6;

USEVAR ARE y1-y6;

CATEGORICAL = y1-y6;

```

CLASSES = c1y(2);
AUXILIARY = A m1-m6;
MISSING = .;

ANALYSIS:
  TYPE = MIXTURE;
  STARTS = 0;

MODEL:
  %OVERALL%
  [C1Y#1*0.457];

  ! utilizando valores iniciais para agilizar
  ! a estimação
  ! limiares dos itens por classe

  %c1Y#2%
  [Y1$1*4.509 Y2$1*0.544 Y3$1*-0.080
  Y4$1*1.133 Y5$1*2.143 Y6$1*1.962];

  %c1Y#1%
  [Y1$1*-2.576 Y2$1*0.273 Y3$1*-0.633
  Y4$1*0.274 Y5$1*-2.597 Y6$1*-0.362];

SAVEDATA:
  FILE = c1y.dat;
  SAVE = cprob;

```

Etapa 1B

```

TITLE: Cenário_Y e M Latentes
      LCA com covariáveis (2 modelos) em 3 etapas

```

```

! Objetivo: Utilizar resultados do LCA para o mediador;
! para salvar o conjunto de dados com variáveis latentes para M e Y;

```

```

DATA:
  FILE IS "c1y.dat";

```


VARIABLE:

```
NAMES = y1-y6 A m1-m6 cprob1y cprob2y c1y;  
USEVAR ARE m1-m6;  
CATEGORICAL = m1-m6;  
CLASSES = c1m(2);  
AUXILIARY = A y1-y6 c1y;  
MISSING = .;
```

ANALYSIS:

```
TYPE = MIXTURE;  
STARTS = 0;
```

MODEL:

```
%OVERALL%  
[C1M#1*0.352];  
  
! utilizando valores iniciais para agilizar  
! a estimação  
! limiares dos itens por classe  
  
%c1M#2%  
[M1$1*1.426 M2$1*0.876 M3$1*0.938  
M4$1*3.281 M5$1*0.532 M6$1*1.046];  
  
%c1M#1%  
[M1$1*-1.864 M2$1*-3.281 M3$1*-1.421  
M4$1*1.451 M5$1*-1.719 M6$1*-2.315];
```

SAVEDATA:

```
FILE = c1m.dat;  
SAVE = cprob;
```

Etapas 2 e 3

TITLE: Cenário_Y e M Latentes

```
LCA com covariáveis (2 modelos) em 3 etapas  
Etapa 3
```

```
! Objetivo: Obter estimativas com modelos com 2 variáveis latentes;  
! explorar suas relações;  
! Utilizar o conjunto de dados gerado na Etapa 1;  
! e incluir probabilidades de erro de classificação;
```

```
DATA:
```

```
FILE IS "c1m.dat";
```

```
VARIABLE:
```

```
NAMES = m1-m6 A y1-y6 C1Y CPROB1 CPROB2 C1M;
```

```
USEVARIABLES = A C1Y C1M;
```

```
NOMINAL = C1M C1Y;
```

```
CLASSES = CM(2) CY(2);
```

```
MISSING = .;
```

```
ANALYSIS:
```

```
TYPE = MIXTURE;
```

```
STARTS = 0;
```

```
MODEL:
```

```
! Definir modelo de análise de dados com valores iniciais
```

```
! baseados nos parâmetros de geração de dados;
```

```
%OVERALL%
```

```
[CY#1*-0.228];
```

```
[CM#1*0.235];
```

```
CY#1 on CM#1 A;
```

```
CM#1 on A;
```

```
MODEL CM:
```

```
! Logits para as probabilidades de classificação
```

```
! para a adesão à classe latente mais provável (Coluna)
```

```
! por classe latente (Linha)
```

```
%CM#1%
```

```
[C1M#1@3.345];
```

```
%CM#2%
```

```
[C1M#1@-2.564];
```

```
MODEL CY:
```

```
! Logits para as probabilidades de classificação  
! para a adesão à classe latente mais provável (Coluna)  
! por classe latente (Linha)
```

```
%CY#1%
```

```
[C1Y#1@3.398];
```

```
%CY#2%
```

```
[C1Y#1@-3.727];
```

D.2 Mediador Latente

LCA para o mediador

```
TITLE: Cenário M Latente
```

```
LCA com respostas distais em 3 etapas
```

```
! Objetivo: LCA para o desfecho;
```

```
! Obter valores iniciais para a Etapa 1;
```

```
DATA:
```

```
FILE IS "data.dat";
```

```
VARIABLE:
```

```
NAMES = A m1 m2 m3 m4 m5 m6 Y;
```

```
USEVAR ARE m1 m2 m3 m4 m5 m6;
```

```
CATEGORICAL = m1 m2 m3 m4 m5 m6;
```

```
CLASSES = c(2);
```

```
MISSING = .;
```

```
ANALYSIS:
```

```
TYPE = MIXTURE;  
STARTS = 50 10;
```

Etapa 1

```
TITLE: Cenário M Latente  
      LCA com respostas distais em 3 etapas  
      Etapa 1
```

```
DATA:  
      FILE IS "data.dat";
```

```
VARIABLE:  
      NAMES = A m1 m2 m3 m4 m5 m6 Y;  
      AUXILIARY = A Y;  
      MISSING = .;  
      CLASSES = c1(2);  
      CATEGORICAL = m1 m2 m3 m4 m5 m6;
```

```
ANALYSIS:  
      TYPE = MIXTURE;  
      STARTS = 0;
```

```
MODEL:  
      %OVERALL%  
      ! utilizando valores iniciais para agilizar  
      ! a estimação  
      ! limiares dos itens por classe  
  
      %c1#1%  
      [M1$1*-1.796 M2$1*-2.629 M3$1*-1.411  
      M4$1*1.318 M5$1*-1.872 M6$1*-2.119];  
  
      %c1#2%  
      [M1$1*1.618 M2$1*1.005 M3$1*0.731  
      M4$1*2.969 M5$1*0.578 M6$1*0.689];
```

SAVEDATA:

FILE = DataM3STEP.dat;

SAVE = cprob;

Etapas 2 e 3

TITLE: Cenário M Latente

LCA com respostas distais em 3 etapas

Etapa 3

DATA:

FILE IS "DataM3STEP.dat";

VARIABLE:

NAMES = m1 m2 m3 m4 m5 m6 A Y CPROB1 CPROB2 CM;

MISSING ARE .;

USEVARIABLES = A Y CM;

NOMINAL = CM;

CATEGORICAL = Y;

CLASSES = C(2);

ANALYSIS:

TYPE = MIXTURE;

STARTS = 0;

ITERATIONS = 1000;

ESTIMATOR = MLR;

ALGORITHM = INTEGRATION;

MODEL:

%OVERALL%

! INTERCEPTOS CATEGÓRICOS LATENTES

[C#1](b0);

! RELAÇÕES PREDITORAS

! EFEITOS DIRETOS DA EXPOSIÇÃO NO MEDIADOR

C ON A(b1);

! EFEITOS DIRETOS DA EXPOSIÇÃO NO DESFECHO

```

Y ON A (theta1);

! Trocar logits abaixo para novo modelo para M:
%C#1%
[CM#1@2.713];
[Y$1](theta01);
Y ON A (theta11);

%C#2%
[CM#1@-2.835];
[Y$1](theta02);
Y ON A (theta11);

MODEL CONSTRAINT:
    NEW(b0_e b1_e theta0_e theta1_e theta2_e);

    b0_e = b0;
    b1_e = b1;
    theta0_e = -theta02;
    theta1_e = theta11;
    theta2_e = theta02 - theta01;

OUTPUT:
    CINTERVAL;
    TECH3;

```

D.3 Desfecho Latente

LCA para o desfecho

```

TITLE: Y Latente
      Etapa 0 - A

```

```

! Objetivo: LCA para o desfecho;
! Obter valores iniciais para a Etapa 1;

```

```

DATA:
    FILE IS "data.dat";

```

```
VARIABLE:
  NAMES = A M y1 y2 y3 y4 y5 y6;
  USEVAR ARE y1 y2 y3 y4 y5 y6;
  CATEGORICAL = y1 y2 y3 y4 y5 y6;
  CLASSES = c(2);
  MISSING = .;
```

```
ANALYSIS:
  TYPE = MIXTURE;
  STARTS = 50 10;
```

Etapa 1

```
TITLE: Y Latente
      Etapa 1
```

```
DATA:
  FILE = "data.dat";
```

```
VARIABLE:
  NAMES = A M y1 y2 y3 y4 y5 y6;
  USEVAR = y1 y2 y3 y4 y5 y6;
  AUXILIARY = A M;
  MISSING = .;
  CLASSES = c1(2);
  CATEGORICAL = y1 y2 y3 y4 y5 y6;
```

```
ANALYSIS:
  TYPE = MIXTURE;
  STARTS = 0;
```

```
MODEL:
  %OVERALL%

  %c1#2%
  [Y1$1*15.000 Y2$1*0.589 Y3$1*0.058 Y4$1*1.070 Y5$1*3.764 Y6$1*1.820];
```

%c1#1%

[Y1\$1*-1.489 Y2\$1*0.389 Y3\$1*-0.741 Y4\$1*0.341 Y5\$1*-2.356 Y6\$1*-0.524];

SAVEDATA:

FILE = 3BCH.dat;

SAVE = bchweights;

Etapas 2 e 3

TITLE: Y latente

Etapa 2-3

DATA:

FILE = "3BCH.dat";

VARIABLE:

NAMES = y1 y2 y3 y4 y5 y6 A M bch1 bch2;

USEVAR = A M bch1 bch2;

CLASSES = C(2);

TRAINING = bch1-bch2(bch);

ANALYSIS:

TYPE = MIXTURE;

STARTS = 0;

MODEL:

%OVERALL%

C ON M A;

OUTPUT:

CINTERVAL;

TECH3;

TECH1

Apêndice E

Resultados Adicionais das Simulações

Os resultados apresentados nas tabelas deste apêndice referem-se a simulações para diferentes cenários. Cada tabela contém informações referente ao viés, viés relativo percentual (VR%), raiz do erro médio quadrático (RMSE) e percentual de cobertura (CP%) para estimação do efeito natural indireto. Os métodos de estimação incluem Naive (sem incorporação do erro de mensuração) e BCH (incorporação do erro de mensuração).

Tabela E.1: Resultados para cenários com 6 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,043	0,003	0,003	0,007	0,652	0,055	89,90
	500	1,043	0,001	0,001	0,007	0,669	0,034	91,05
	1000	1,044	0,001	0,001	0,007	0,631	0,024	90,75
BCH	200	1,046	0,003	0,004	0,004	0,375	0,058	91,70
	500	1,046	0,001	0,001	0,004	0,358	0,036	92,50
	1000	1,047	0,001	0,001	0,003	0,296	0,026	92,60
<i>Qualidade de mensuração fraca</i>								
Naive	200	1,038	0,002	0,003	0,013	1,194	0,051	87,20
	500	1,038	0,001	0,001	0,012	1,128	0,032	87,70
	1000	1,039	0,000	0,001	0,012	1,107	0,024	85,00
BCH	200	1,045	0,004	0,004	0,005	0,467	0,059	90,30
	500	1,046	0,001	0,001	0,004	0,353	0,037	92,35
	1000	1,047	0,001	0,001	0,003	0,308	0,026	91,75
<i>Qualidade de mensuração ruim</i>								
Naive	200	1,031	0,002	0,002	0,019	1,782	0,048	80,80
	500	1,032	0,001	0,001	0,018	1,718	0,032	80,15
	1000	1,032	0,000	0,000	0,018	1,705	0,026	75,50
BCH	200	1,044	0,004	0,005	0,007	0,628	0,062	89,80
	500	1,046	0,001	0,002	0,005	0,442	0,038	90,20
	1000	1,046	0,001	0,001	0,004	0,385	0,026	91,55

Tabela E.2: Resultados para cenários com 6 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,047	0,004	0,004	0,003	0,302	0,060	90,85
	500	1,046	0,001	0,001	0,004	0,367	0,037	92,15
	1000	1,047	0,001	0,001	0,004	0,345	0,026	92,60
BCH	200	1,051	0,004	0,005	0,000	-0,042	0,065	92,55
	500	1,050	0,002	0,002	0,000	-0,008	0,040	93,55
	1000	1,051	0,001	0,001	-0,001	-0,053	0,028	94,35
<i>Qualidade de mensuração fraca</i>								
Naive	200	1,040	0,003	0,004	0,010	0,924	0,055	88,00
	500	1,041	0,001	0,001	0,009	0,901	0,034	88,90
	1000	1,041	0,001	0,001	0,009	0,894	0,025	87,85
BCH	200	1,050	0,004	0,005	0,000	0,026	0,067	91,80
	500	1,050	0,002	0,002	0,000	-0,022	0,041	93,40
	1000	1,051	0,001	0,001	0,000	-0,046	0,028	93,30
<i>Qualidade de mensuração ruim</i>								
Naive	200	1,034	0,002	0,003	0,017	1,589	0,051	80,75
	500	1,034	0,001	0,001	0,016	1,565	0,033	80,95
	1000	1,034	0,000	0,000	0,016	1,568	0,025	77,25
BCH	200	1,049	0,005	0,006	0,002	0,161	0,070	89,70
	500	1,050	0,002	0,002	0,001	0,061	0,042	90,90
	1000	1,050	0,001	0,001	0,000	0,036	0,029	93,05

Tabela E.3: Resultados para cenários com 3 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
Qualidade de mensuração boa								
Naive	200	1,040	0,003	0,003	0,010	0,980	0,052	89,55
	500	1,041	0,001	0,001	0,009	0,875	0,033	89,90
	1000	1,041	0,001	0,001	0,009	0,890	0,024	88,60
BCH	200	1,045	0,003	0,004	0,005	0,507	0,058	91,35
	500	1,046	0,001	0,001	0,004	0,360	0,036	92,35
	1000	1,046	0,001	0,001	0,004	0,384	0,025	92,40
Qualidade de mensuração fraca								
Naive	200	1,039	0,003	0,003	0,011	1,073	0,052	87,95
	500	1,040	0,001	0,001	0,011	1,011	0,033	88,50
	1000	1,040	0,000	0,001	0,010	0,988	0,024	87,55
BCH	200	1,047	0,004	0,004	0,003	0,332	0,061	91,35
	500	1,047	0,001	0,001	0,003	0,262	0,037	92,65
	1000	1,047	0,001	0,001	0,003	0,280	0,026	92,25

Tabela E.4: Resultados para cenários com 3 indicadores, desfecho \tilde{Y} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
Qualidade de mensuração boa								
Naive	200	1,043	0,003	0,004	0,007	0,668	0,057	90,50
	500	1,044	0,001	0,001	0,006	0,611	0,035	91,00
	1000	1,043	0,001	0,001	0,007	0,640	0,025	90,75
BCH	200	1,049	0,004	0,005	0,001	0,082	0,065	92,45
	500	1,050	0,002	0,002	0,000	-0,003	0,040	93,60
	1000	1,050	0,001	0,001	0,000	0,039	0,028	93,80
Qualidade de mensuração fraca								
Naive	200	1,042	0,003	0,004	0,008	0,778	0,056	88,75
	500	1,042	0,001	0,001	0,008	0,766	0,035	90,00
	1000	1,042	0,001	0,001	0,008	0,750	0,025	90,00
BCH	200	1,052	0,005	0,006	-0,002	-0,163	0,070	91,90
	500	1,052	0,002	0,002	-0,001	-0,131	0,042	93,30
	1000	1,051	0,001	0,001	-0,001	-0,091	0,029	94,00

Tabela E.5: Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
Qualidade de mensuração boa								
Naive	200	1,036	0,003	0,003	0,014	1,357	0,055	87,00
	500	1,038	0,001	0,001	0,013	1,204	0,034	87,55
	1000	1,037	0,000	0,001	0,014	1,295	0,026	86,10
BCH	200	1,046	0,005	0,005	0,004	0,381	0,068	92,15
	500	1,048	0,002	0,002	0,002	0,206	0,040	93,15
	1000	1,047	0,001	0,001	0,003	0,331	0,028	93,20
Qualidade de mensuração fraca								
Naive	200	1,031	0,002	0,003	0,020	1,870	0,053	84,75
	500	1,033	0,001	0,001	0,017	1,615	0,035	84,15
	1000	1,033	0,000	0,001	0,017	1,620	0,028	79,30
BCH	200	1,043	0,005	0,006	0,007	0,646	0,070	93,30
	500	1,047	0,002	0,002	0,004	0,344	0,043	92,05
	1000	1,046	0,001	0,001	0,004	0,365	0,031	93,45

Tabela E.6: Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
Qualidade de mensuração boa								
Naive	200	1,039	0,004	0,004	0,011	1,033	0,060	88,45
	500	1,040	0,001	0,001	0,010	0,926	0,036	89,20
	1000	1,039	0,001	0,001	0,011	1,038	0,026	89,20
BCH	200	1,052	0,006	0,007	-0,002	-0,194	0,079	93,75
	500	1,053	0,002	0,002	-0,003	-0,282	0,045	94,15
	1000	1,051	0,001	0,001	-0,001	-0,119	0,032	94,35
Qualidade de mensuração fraca								
Naive	200	1,031	0,003	0,003	0,019	1,820	0,054	85,60
	500	1,034	0,001	0,001	0,016	1,568	0,035	84,65
	1000	1,034	0,000	0,001	0,017	1,577	0,028	80,60
BCH	200	1,046	0,006	0,036	0,004	0,400	0,075	94,20
	500	1,049	0,002	0,002	0,001	0,126	0,046	92,90
	1000	1,048	0,001	0,001	0,002	0,165	0,032	94,50

Tabela E.7: Resultados para cenários com 3 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,037	0,003	0,003	0,014	1,288	0,055	87,10
	500	1,039	0,001	0,001	0,012	1,101	0,034	89,25
	1000	1,038	0,000	0,001	0,013	1,197	0,026	87,45
BCH	200	1,045	0,004	0,005	0,005	0,480	0,065	91,85
	500	1,047	0,001	0,002	0,003	0,269	0,039	93,85
	1000	1,046	0,001	0,001	0,004	0,396	0,028	93,90

Tabela E.8: Resultados para cenários com 3 indicadores, mediador \tilde{M} latente, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,040	0,003	0,004	0,010	0,962	0,060	88,85
	500	1,041	0,001	0,001	0,009	0,830	0,035	90,60
	1000	1,040	0,001	0,001	0,010	0,975	0,026	89,85
BCH	200	1,052	0,006	0,007	-0,002	-0,182	0,077	93,40
	500	1,053	0,002	0,002	-0,003	-0,278	0,044	94,80
	1000	1,051	0,001	0,001	-0,001	-0,062	0,031	94,95

Tabela E.9: Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes, e sem má especificação para estimação do efeito indireto com suposição de eventos raros ($OR_{V\&W}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var(NIE)}$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,035	0,003	0,003	0,015	1,456	0,053	86,10
	500	1,034	0,001	0,001	0,016	1,556	0,034	83,45
	1000	1,034	0,000	0,000	0,016	1,528	0,026	80,15
BCH	200	1,048	0,005	-	0,003	0,240	0,070	-
	500	1,046	0,002	-	0,004	0,409	0,040	-
	1000	1,046	0,001	-	0,004	0,380	0,029	-
<i>Qualidade de mensuração fraca</i>								
Naive	200	1,025	0,002	0,002	0,025	2,389	0,050	77,30
	500	1,026	0,001	0,001	0,024	2,290	0,035	73,40
	1000	1,027	0,000	0,000	0,023	2,229	0,030	64,45
BCH	200	1,035	0,004	-	0,015	1,407	0,063	-
	500	1,036	0,001	-	0,014	1,328	0,038	-
	1000	1,037	0,001	-	0,013	1,264	0,028	-

* resultados não apresentados devido à limitação computacional.

Tabela E.10: Resultados para cenários com 6 indicadores, mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes, e sem má especificação para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretta}^{NIE}$) (Simulação 1).

Método de Estimação	N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var(NIE)}$	Viés	VR%	RMSE	CP%
<i>Qualidade de mensuração boa</i>								
Naive	200	1,038	0,003	0,004	0,012	1,151	0,058	87,50
	500	1,036	0,001	0,001	0,014	1,330	0,035	85,95
	1000	1,036	0,001	0,001	0,014	1,310	0,026	83,40
BCH	200	1,053	0,006	-	-0,002	-0,221	0,079	-
	500	1,049	0,002	-	0,001	0,083	0,044	-
	1000	1,050	0,001	-	0,001	0,067	0,031	-
<i>Qualidade de mensuração fraca</i>								
Naive	200	1,025	0,002	0,002	0,025	2,364	0,050	78,10
	500	1,026	0,001	0,001	0,024	2,262	0,035	74,85
	1000	1,027	0,000	0,000	0,023	2,202	0,030	66,50
BCH	200	1,035	0,004	-	0,015	1,451	0,062	-
	500	1,036	0,001	-	0,014	1,348	0,038	-
	1000	1,037	0,001	-	0,013	1,277	0,028	-

* resultados não apresentados devido à limitação computacional.

Tabela E.11: Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e desfecho \tilde{Y} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).

N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE
<i>Fraca (0,5)</i>						
200	1,065	0,006	0,007	-0,015	-1,447	0,078
500	1,063	0,002	0,002	-0,013	-1,277	0,048
1000	1,063	0,001	0,002	-0,014	-1,294	0,034
<i>Intermediária (1,5)</i>						
200	1,199	0,022	0,023	-0,149	-14,240	0,211
500	1,201	0,009	0,008	-0,151	-14,393	0,177
1000	1,201	0,004	0,004	-0,151	-14,397	0,163
<i>Forte (2,5)</i>						
500	1,447	0,029	0,028	-0,398	-37,888	0,432
1000	1,448	0,013	0,014	-0,399	-37,971	0,414

Tabela E.12: Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e mediador \tilde{M} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).

N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var}(NIE)$	Viés	VR%	RMSE
<i>Fraca (0,5)</i>						
200	1,074	0,009	0,012	-0,025	-2,372	0,100
500	1,071	0,003	0,004	-0,022	-2,050	0,059
1000	1,068	0,001	0,002	-0,018	-1,743	0,042
<i>Intermediária (1,5)</i>						
200	1,199	0,022	11,386	-0,149	-14,240	0,211
500	1,201	0,009	0,016	-0,151	-14,393	0,177
1000	1,201	0,004	0,007	-0,151	-14,397	0,163
<i>Forte (2,5)</i>						
500	1,566	0,061	0,066	-0,516	-49,168	0,572
1000	1,555	0,026	0,030	-0,505	-48,145	0,531

Tabela E.13: Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e mediador \tilde{M} e desfecho \tilde{Y} latentes para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo a magnitude das covariáveis (método de estimação BCH).

N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	Viés	VR%	RMSE
<i>Fraca (0,5)</i>					
200	1,065	0,008	-0,015	-1,471	0,092
500	1,061	0,002	-0,012	-1,133	0,051
1000	1,064	0,001	-0,015	-1,383	0,039
<i>Intermediária (1,5)</i>					
200	1,212	0,032	-0,163	-15,496	0,241
500	1,208	0,011	-0,159	-15,119	0,191
1000	1,212	0,006	-0,162	-15,480	0,179
<i>Forte (2,5)</i>					
500	1,475	0,042	-0,426	-40,549	0,472
1000	1,485	0,021	-0,436	-41,520	0,459

Tabela E.14: Resultados para cenários com 6 indicadores, entropia boa, e desfecho \tilde{Y} latente para estimação do efeito indireto sem suposição de eventos raros ($OR_{Doretti}^{NIE}$) (Simulação 2): avaliando efeito da má especificação segundo magnitude do coeficiente da interação e relação fraca das covariáveis (método de estimação BCH).

N	\widehat{NIE}	$Var(\widehat{NIE})$	$\widehat{Var(NIE)}$	Viés	VR%	RMSE
<i>Fraca (0,5)</i>						
200	1,087	0,009	0,011	-0,037	-3,533	0,103
500	1,085	0,004	0,004	-0,035	-3,355	0,069
1000	1,085	0,002	0,002	-0,036	-3,398	0,054
<i>Intermediária (1,5)</i>						
200	1,121	0,017	0,018	-0,083	-8,039	0,153
500	1,118	0,007	0,007	-0,081	-7,772	0,114
1000	1,119	0,003	0,003	-0,081	-7,845	0,098
<i>Forte (2,5)</i>						
500	1,136	0,008	0,009	-0,116	-11,349	0,148
1000	1,137	0,004	0,004	-0,117	-11,478	0,133

Tabela E.15: Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, 4 confundidores e sem má especificação (Simulação 4).

Modelo	N	Ponderação	RMSE	VR%	Viés	PC%
M latente	100	w_i	0,113	7,522	0,081	99,80
		w_s	0,113	7,551	0,081	99,80
	200	w_i	0,085	7,406	0,079	100,00
		w_s	0,085	7,404	0,079	100,00
	500	w_i	0,078	7,172	0,077	100,00
		w_s	0,078	7,172	0,077	100,00
	1000	w_i	0,076	7,053	0,076	100,00
		w_s	0,076	7,053	0,076	100,00
M e Y latentes	100	w_i	0,110	7,258	0,078	99,99
		w_s	0,110	7,258	0,078	99,99
	200	w_i	0,085	7,366	0,079	100,00
		w_s	0,085	7,361	0,079	100,00
	500	w_i	0,078	7,201	0,077	100,00
		w_s	0,078	7,201	0,077	100,00
	1000	w_i	0,076	7,042	0,076	100,00
		w_s	0,076	7,042	0,076	100,00

Tabela E.16: Avaliação da estimação do NIE com uso de escores de propensão em modelos com uma ou duas variáveis latentes (desfecho e/ou mediador) com 2 classes, entropia boa, e má especificação (Simulação 4).

Modelo	N	Ponderação	RMSE	VR%	Viés	PC%
Y latente	100	w_i	0,224	-4,603	-0,049	99,95
		w_s	0,222	-4,500	-0,048	99,95
	200	w_i	0,145	-3,435	-0,037	100,00
		w_s	0,144	-3,461	-0,037	100,00
	500	w_i	0,094	-3,409	-0,037	100,00
		w_s	0,095	-3,458	-0,037	100,00
	1000	w_i	0,067	-3,068	-0,033	100,00
		w_s	0,067	-3,076	-0,033	100,00
M latente	100	w_i	0,113	7,773	0,083	99,80
		w_s	0,112	7,871	0,084	99,80
	200	w_i	0,083	7,255	0,078	100,00
		w_s	0,083	7,262	0,078	100,00
	500	w_i	0,075	6,973	0,075	100,00
		w_s	0,075	6,970	0,075	100,00
	1000	w_i	0,074	6,908	0,074	100,00
		w_s	0,074	6,908	0,074	100,00
M e Y latentes	100	w_i	0,113	7,691	0,082	99,80
		w_s	0,112	7,723	0,083	99,80
	200	w_i	0,089	7,587	0,081	100,00
		w_s	0,089	7,586	0,081	100,00
	500	w_i	0,080	7,395	0,079	100,00
		w_s	0,080	7,394	0,079	100,00
	1000	w_i	0,078	7,279	0,078	100,00
		w_s	0,078	7,281	0,078	100,00

Apêndice F

Definição dos indicadores dos estudos epidemiológicos

Os indicadores que constituem tanto a componente Cuidado Infantil (CUI) como o Planejamento e Organização (PLA) foram definidos a partir da seleção de questões considerando as intervenções preconizadas pelo Ministério da Saúde nas normas e legislações que regulam a prestação destes serviços no âmbito da Atenção Primária à Saúde. Cuidados (APS).

As Tabelas **F.1** (CUI) e **F.2** (PLA) abaixo detalham os critérios utilizados para classificar cada indicador como “adequado” ou “inadequado” para os indicadores usados na análise de classes latentes desta dissertação.

Tabela F.1: Definição dos indicadores de disponibilidade e qualidade da assistência à criança. PMAQ, Ciclo I, 2012.

Indicadores	Descrição dos critérios de adequação
Cuidados perinatais (visitas/consulta)	A equipe responde afirmativamente a cinco perguntas sobre a realização de ações para garantir uma visita pós-natal dentro de 10 dias após o parto. Essas ações incluíam realizar visitas domiciliares por um Agente Comunitário de Saúde (ACS) ou outro membro da equipe da APS, oferecer tempo de consulta especial e realizar visitas pós-natais por médico ou enfermeiro.
Medicamentos	A equipe deve possuir pelo menos um medicamento em cada um dos seguintes grupos: antiparasitários; multivitaminas e sais de reidratação oral; antiastmáticos, analgésicos e antipiréticos; e antibacterianos.
Práticas de manutenção de registros	A equipe deve utilizar de caderneta de cuidados da criança para monitorar as crianças, e possuir uma cópia/registro da caderneta de cuidados da criança ou outra forma com informações equivalentes, na unidade de APS.
Vigilância - atividades tradicionais	A equipe possui registros das crianças referentes ao crescimento e desenvolvimento, estado nutricional e triagem do teste de Guthrie. Além disso, a equipe possui registros atualizados das crianças de até dois anos no território, e existe um documento que comprova essa informação.
Vigilância - causas externas	A equipe possui registros das crianças no território referentes a acidentes e violência doméstica.
Extensão comunitária	A equipe realiza extensão comunitária para identificar crianças nascidas com baixo peso ao nascer, prematuramente e que estavam atrasadas no acompanhamento de crescimento e desenvolvimento.
Aleitamento materno	A equipe oferece atividades de educação e promoção da saúde para gestantes e mulheres no pós-parto sobre aleitamento materno para que este indicador fosse considerado adequado.
Prestação de cuidados	A equipe deve possuir protocolos definidos e diretrizes terapêuticas para crianças menores de dois anos (crescimento/desenvolvimento), e realizar acompanhamento de crescimento e desenvolvimento para crianças de até dois anos.
Oferta de programas	A equipe oferece o serviço de acompanhamento de crescimento e desenvolvimento da criança.

Tabela F.2: Definição dos indicadores de planejamento e organização dos serviços de processos de trabalho. PMAQ, Ciclo I, 2012.

Indicadores	Descrição dos critérios de adequação
Planejamento	A equipe realiza reuniões com periodicidade semanal ou quinzenal; Existe documento que comprove que a equipe realizou alguma atividade de planejamento de suas ações no último ano; A equipe considera a opinião do usuário para a reorganização e qualificação do processo de trabalho; e A equipe de atenção básica recebe apoio para o planejamento e organização do processo de trabalho.
Monitoramento e avaliação	A equipe de atenção básica realiza monitoramento e análise dos indicadores e informações de saúde; A equipe de atenção básica realizou avaliação ou estudo da demanda espontânea no último ano; e O monitoramento e a análise dos indicadores e informações de saúde é um dos temas da reunião de equipe.
Suporte e supervisão	O apoio institucional realiza: Discussão sobre o processo de trabalho da equipe de atenção básica e também do próprio apoio institucional; Apoio à autoavaliação; Apoio para monitoramento e avaliação de informações e indicadores; Apoio ao planejamento e organização da equipe; Avaliação compartilhada com equipe de progressos e resultado; Oficina com objetivo específico definido; Educação permanente; Participação nas reuniões com a equipe; e A gestão disponibiliza para a equipe de atenção básica informações que auxiliem na análise de situação de saúde.
Territorialização e mapeamento da área de abrangência	A população de referência sob responsabilidade da equipe é até quatro mil pessoas; Existe documento que comprove que a equipe de atenção básica possui mapas com desenho do território de abrangência; O último mapeamento da área da abrangência da equipe foi realizado em até três anos; e Existe documento que comprove que a equipe possui levantamento/mapeamento dos usuários adstritos que necessitam receber cuidados no domicílio.
Definição de prioridades	A equipe realizou alguma atividade de planejamento de suas ações no último ano, foi realizado processo de levantamento de problemas e foram elencadas prioridades; O serviço de acolhimento está disponível aos usuários durante os horários e dias de funcionamento da unidade de saúde; A equipe realiza avaliação de risco e vulnerabilidade no acolhimento dos usuários; As famílias da área de abrangência da equipe de atenção básica são visitadas com periodicidade distinta de acordo com avaliações de risco e vulnerabilidade; e Existe documento que comprove que os prontuários dos usuários da equipe de atenção básica estão organizados por núcleos familiares.
Extensão comunitária	Para considerar este indicador como adequado, a equipe da APS deveria realizar extensão comunitária para identificar crianças nascidas com baixo peso ao nascer, prematuramente e que estavam atrasadas no acompanhamento de crescimento e desenvolvimento.
Práticas de registro	Observou-se em um prontuário os seguintes itens: Letra legível; Identificação do usuário (nome, sexo, idade); Hipótese diagnóstica/problema ou condição; e Exames solicitados.

Referências Bibliográficas

- Abadie, A., e Cattaneo, M. D. (2018). Econometric methods for program evaluation. *Annual Review of Economics*, 10, 465–503.
- Albert, J. M., Geng, C., e Nelson, S. (2016). Causal mediation analysis with a latent mediator. *Biometrical Journal*, 58(3), 535–548.
- Angrist, J. D., e Pischke, J.-S. (2009). *Mostly harmless econometrics: An empiricist's companion*. Princeton university press.
- Angrist, J. D., e Pischke, J.-S. (2014). *Mastering'metrics: The path from cause to effect*. Princeton university press.
- Asparouhov, T. (2005). Sampling weights in latent variable modeling. *Structural Equation Modeling*, 12(3), 411–434.
- Bakk, Z., e Kuha, J. (2021). Relating latent class membership to external variables: An overview. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 74(2), 340–362.
- Bakk, Z., Tekle, F. B., e Vermunt, J. K. (2013). Estimating the association between latent class membership and external variables using bias-adjusted three-step approaches. *Sociological Methodology*, 43(1), 272–311.
- Baron, R. M., e Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), 1173.
- Bolck, A., Croon, M., e Hagenaars, J. (2004). Estimating latent structure models with categorical variables: One-step versus three-step estimators. *Political Analysis*, 12(1), 3–27.
- Bolck, A., Croon, M. A., e Hagenaars, J. A. (1997). *On the use of latent scores in causal models for categorical variables*. WORC, Work and Organization Research Centre.
- Brader, T., Valentino, N. A., e Suhay, E. (2008). What triggers public opposition to immigration? anxiety, group cues, and immigration threat. *American Journal of Political Science*, 52(4), 959–978.
- Brasil, M. d. S. (2012a). *Programa nacional de melhoria do acesso e da qualidade da atenção básica (pmaq): manual instrutivo*. Brasília: Ministério da Saúde.

- Brasil, M. d. S. (2012b). *Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Bray, B. C., Dziak, J. J., Patrick, M. E., e Lanza, S. T. (2019). Inverse propensity score weighting with a latent class exposure: Estimating the causal effect of reported reasons for alcohol use on problem alcohol use 16 years later. *Prevention Science*, *20*, 394–406.
- Burgos Ochoa, L., Rijnhart, J. J., Penninx, B. W., Wardenaar, K. J., Twisk, J. W., e Heymans, M. W. (2020). Performance of methods to conduct mediation analysis with time-to-event outcomes. *Statistica Neerlandica*, *74*(1), 72–91.
- Clouth, F., Pauws, S., Mols, F., e Vermunt, J. (2022). A new three-step method for using inverse propensity weighting with latent class analysis. *Advances in Data Analysis and Classification*, *16*(2), 351–371.
- Collins, L. M., e Lanza, S. T. (2009). *Latent class and latent transition analysis: With applications in the social, behavioral, and health sciences* (Vol. 718). John Wiley & Sons.
- Dias, J. G., e Vermunt, J. K. (2008). A bootstrap-based aggregate classifier for model-based clustering. *Computational Statistics*, *23*, 643–659.
- Doretti, M., Raggi, M., e Stanghellini, E. (2021). Exact parametric causal mediation analysis for a binary outcome with a binary mediator. *Statistical Methods & Applications*, *31*, 87–108.
- Dziak, J. J., Bray, B. C., Zhang, J., Zhang, M., e Lanza, S. T. (2016). Comparing the performance of improved classify-analyze approaches for distal outcomes in latent profile analysis. *Methodology*, *12*(4), 107–116. doi: 10.1027/1614-2241/a000114
- Garrido, M. M., Dowd, B., Hebert, P. L., e Maciejewski, M. L. (2016). Understanding treatment effect terminology in pain and symptom management research. *Journal of Pain and Symptom Management*, *52*(3), 446–452.
- Goodman, L. A. (1974a). The analysis of systems of qualitative variables when some of the variables are unobservable. part ia modified latent structure approach. *American Journal of Sociology*, *79*(5), 1179–1259.
- Goodman, L. A. (1974b). Exploratory latent structure analysis using both identifiable and unidentifiable models. *Biometrika*, *61*(2), 215–231.
- Greenland, S. (2000). An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *International Journal of Epidemiology*, *29*(4), 722–729.
- Greenland, S., e Robins, J. M. (1986). Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding. *International journal of epidemiology*, *15*(3), 413–419.
- Hagenaars, J. A., e McCutcheon, A. L. (2002). *Applied latent class analysis*. Cambridge University Press.

- Hernan, M., e Robins, J. (2023). *Causal inference*. Taylor & Francis.
- Hernán, M. Á., Brumback, B., e Robins, J. M. (2000). Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of hiv-positive men. *Epidemiology*, *11*(5), 561–570.
- Holland, P. W. (1986). Statistics and causal inference. *Journal of the American Statistical Association*, *81*(396), 945–960. doi: 10.1080/01621459.1986.10478354
- Hsiao, Y.-Y., Kruger, E. S., Lee Van Horn, M., Tofighi, D., MacKinnon, D. P., e Witkowitz, K. (2021). Latent class mediation: A comparison of six approaches. *Multivariate Behavioral Research*, *56*(4), 543–557.
- Hullsieck, K. H., e Louis, T. A. (2002). Propensity score modeling strategies for the causal analysis of observational data. *Biostatistics*, *3*(2), 179–193.
- Imai, K., Keele, L., e Tingley, D. (2010). A general approach to causal mediation analysis. *Psychological Methods*, *15*(4), 309.
- Imbens, G. W. (2004). Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: A review. *Review of Economics and Statistics*, *86*(1), 4–29.
- Imbens, G. W., e Rubin, D. B. (2010). Rubin causal model. In *Microeconometrics* (pp. 229–241). Springer.
- Jiang, Y., e Hesser, J. E. (2008). Patterns of health-related quality of life and patterns associated with health risks among rhode island adults. *Health and Quality of Life outcomes*, *6*(1), 1–11.
- Lange, T., Vansteelandt, S., e Bekaert, M. (2012). A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *American Journal of Epidemiology*, *176*(3), 190–195.
- Lanza, S. T., Coffman, D. L., e Xu, S. (2013). Causal inference in latent class analysis. *Structural Equation Modeling: a multidisciplinary journal*, *20*(3), 361–383.
- Lima, Y. L., Lee, H., Klyne, D. M., Dobson, F. L., Hinman, R. S., Bennell, K. L., e Hall, M. (2023). How do nonsurgical interventions improve pain and physical function in people with osteoarthritis? a scoping review of mediation analysis studies. *Arthritis Care & Research*, *75*(3), 467–481.
- Loh, W. W., Moerkerke, B., Loeys, T., Poppe, L., Crombez, G., e Vansteelandt, S. (2020). Estimation of controlled direct effects in longitudinal mediation analyses with latent variables in randomized studies. *Multivariate Behavioral Research*, *55*(5), 763–785.
- Mayer, A. (2019). Causal effects based on latent variable models. *Methodology*, *15*(S1), 15–28.
- Mittinty, M. N., e Vansteelandt, S. (2020). Longitudinal mediation analysis using natural effect models. *American Journal of Epidemiology*, *189*(11), 1427–1435.
- Morgan, S. L., e Winship, C. (2015). *Counterfactuals and causal inference*. Cambridge

University Press.

- Muthén, B., e Asparouhov, T. (2015). Causal effects in mediation modeling: An introduction with applications to latent variables. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 22(1), 12–23.
- Neyman, J. (1923). On the application of probability theory to agricultural experiments. essay on principles. section 9. *Statistical Science*, 5, 465–472.
- Ortelan, N., Flores-Quispe, M. D. P., Luz, L., Martufi, V., Anjos, E., Lima, A., . . . Pinto-Junior, E. (2023). Quality of antenatal care in primary health care in brazil: a latent class analysis. *IJQHC Communications*, 3(2), lyad014.
- Pamponet, M. L. (2021). *Estilos de vida de adolescentes: padrões de comportamentos e seus determinantes*. Tese de Doutorado. Instituto de Saúde Coletiva-UFBA.
- Patterson, B. H., Dayton, C. M., e Graubard, B. I. (2002). Latent class analysis of complex sample survey data: application to dietary data. *Journal of the American Statistical Association*, 97(459), 721–741.
- Pearl, J. (2015). Direct and indirect effects. In *Proceedings of the american statistical association joint statistical meetings* (pp. 1572–1581). MIRA Digital Publishing.
- Pearl, J., et al. (2000). *Models, reasoning and inference*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Peel, D., e MacLahlan, G. (2000). *Finite mixture models*. John & Sons.
- Pirracchio, R., Carone, M., Rigon, M. R., Caruana, E., Mebazaa, A., e Chevret, S. (2016). Propensity score estimators for the average treatment effect and the average treatment effect on the treated may yield very different estimates. *Statistical Methods in Medical Research*, 25(5), 1938–1954.
- Raggio, L. R., e Struchiner, J. C. (2002). *Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais*. Editora FIOCRUZ. doi: <https://doi.org/10.7476/9788575412688>
- Reiter, J. (2000). Using statistics to determine causal relationships. *The American Mathematical Monthly*, 107(1), 24–32.
- Robins, J. M., e Greenland, S. (1992). Identifiability and exchangeability for direct and indirect effects. *Epidemiology*, 3(2), 143–155.
- Robins, J. M., Hernan, M. A., e Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*, 11(5), 550–560.
- Rosenbaum, P. R. (1987). Model-based direct adjustment. *Journal of the American statistical Association*, 82(398), 387–394.
- Rosenbaum, P. R., e Rubin, D. B. (1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, 70(1), 41–55.
- Rosenbaum, P. R., e Rubin, D. B. (1984). Reducing bias in observational studies using

- subclassification on the propensity score. *Journal of the American Statistical Association*, 79(387), 516–524.
- Rubin, D. B. (1974). Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of Educational Psychology*, 66(5), 688.
- Rubin, D. B. (2001). Using propensity scores to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, 2, 169–188.
- Sint, K., Rosenheck, R., e Lin, H. (2021). Latent class mediator for multiple indicators of mediation. *Statistics in Medicine*, 40(12), 2800–2820.
- Sobel, M. E. (2006). What do randomized studies of housing mobility demonstrate? causal inference in the face of interference. *Journal of the American Statistical Association*, 101(476), 1398–1407.
- Taddeo, M., e Amorim, L. (2022). Causal mediation for survival data: A unifying approach via glm. *Revista Colombiana de Estadística*, 45(1), 161–191.
- Taddeo, M., Amorim, L., e Aquino, R. (2023). *Avaliação de impacto das políticas de saúde* (Vol. 8). Ministério da Saúde. Retrieved from <https://avaliasus.org/>
- Valeri, L., e VanderWeele, T. J. (2013). Mediation analysis allowing for exposure–mediator interactions and causal interpretation: theoretical assumptions and implementation with sas and spss macros. *Psychological Methods*, 18(2), 137–150.
- Valeri, L., e VanderWeele, T. J. (2015). Sas macro for causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology*, 26(2), 23–24.
- Vermunt, J. K. (2010). Latent class modeling with covariates: Two improved three-step approaches. *Political analysis*, 18(4), 450–469.
- Williamson, E., Morley, R., Lucas, A., e Carpenter, J. (2012). Propensity scores: from naive enthusiasm to intuitive understanding. *Statistical methods in medical research*, 21(3), 273–293. doi: 10.1177/0962280210394483
- Witkiewitz, K., Roos, C. R., Tofghi, D., e Van Horn, M. L. (2018). Broad coping repertoire mediates the effect of the combined behavioral intervention on alcohol outcomes in the combine study: an application of latent class mediation. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 79(2), 199–207.
- World Health, O. (2011). *World health organization model list of essential medicines for children*. Geneva: World Health Organization.
- Zheng, W., e van der Laan, M. J. (2018). Mediation analysis with time-varying mediators and exposures. In *Targeted learning in data science: Causal inference for complex longitudinal studies* (pp. 277–299). Cham: Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-319-65304-4_17