



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Taísa Rodrigues Cortes

Utilização de diagramas causais em confundimento e viés de seleção

Rio de Janeiro

2014

Táisa Rodrigues Cortes

Utilização de diagramas causais em confundimento e viés de seleção

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Claudio José Struchiner.

Co-orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein.

Rio de Janeiro

2014

Táisa Rodrigues Cortes

Utilização de diagramas causais em confundimento e viés de seleção

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 14 de março de 2014.

Orientadores: Prof. Dr. Claudio José Struchiner

Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Michael Eduardo Reichenheim

Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Ronir Raggio Luiz

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2014

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à Maria Lucia (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Denilson Cortes e Maria Lucia Rodrigues, por todo amor e suporte.

Ao meu orientador, Prof. Claudio Struchiner, por contribuir para o meu crescimento profissional e por ser um grande exemplo a ser seguido.

Ao meu co-orientador, Prof. Eduardo Faerstein, pelos ensinamentos e pela oportunidade em participar da equipe do Estudo Pró-Saúde.

Aos professores Guilherme Werneck, Ronir Raggio Luiz e Michael Reichenheim por aceitaram o convite de compor a banca examinadora e pelas importantes contribuições a este trabalho.

A todos professores e funcionários do Instituto de Medicina Social e aos meus colegas da UERJ.

RESUMO

CORTES, Taísa Rodrigues. *Utilização de diagramas causais em confundimento e viés de seleção*. 2014. 58f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Apesar do crescente reconhecimento do potencial dos diagramas causais por epidemiologistas, essa técnica ainda é pouco utilizada na investigação epidemiológica. Uma das possíveis razões é que muitos temas de investigação exigem modelos causais complexos. Neste trabalho, a relação entre estresse ocupacional e obesidade é utilizada como um exemplo de aplicação de diagramas causais em questões relacionadas a confundimento. São apresentadas etapas da utilização dos diagramas causais, incluindo a construção do gráfico acíclico direcionado, seleção de variáveis para ajuste estatístico e a derivação das implicações estatísticas de um diagrama causal. A principal vantagem dos diagramas causais é tornar explícitas as hipóteses adjacentes ao modelo considerado, permitindo que suas implicações possam ser analisadas criticamente, facilitando, desta forma, a identificação de possíveis fontes de viés e incerteza nos resultados de um estudo epidemiológico.

Palavras-chave: Diagrama causal. Gráfico acíclico direcionado. Confundimento.

ABSTRACT

CORTES , Taísa Rodrigues. *Using causal diagrams on confounding and selection bias*. 2014. 58f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Despite the increasing recognition of the potential of causal diagrams by epidemiologists, this technique has not been widely used in epidemiological research. One possible reason is that many research topics require complex causal models. In this article, the relationship between occupational stress and obesity is used as an example of application of causal diagrams on confounding. Some steps are presented, including the construction of the directed acyclic graph, the selection of variables for statistical control and the derivation of the statistical implications of a causal diagram. The main advantage of causal diagrams is to make the assumptions explicit, thus facilitating critical evaluations and the identification of possible sources of bias and uncertainty in the results of an epidemiological study.

Keywords: Causal diagram. Directed acyclic graph. Confounding.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Gráfico acíclico direcionado hipotético.....	15
Figura 2	Diagrama causal representando a estrutura de confundimento.....	25
Figura 3	Diagrama causal representando a estrutura do viés de seleção.....	27
Figura 4	Diagrama causal representando hipóteses sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.....	33
Figura 5	Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.....	34
Figura 6	Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.....	35
Figura 7	Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.....	36
Figura 8	Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 4.....	38
Figura 9	Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 4.....	41
Figura 10	Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 5.....	42
Figura 11	Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 5.....	43
Figura 12	Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 6.....	44
Figura 13	Diagrama causal representando o critério da porta da frente.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Relações de independência condicional implícitas no diagrama causal representado na figura 4.....	50
----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAG	Directed acyclic graph
CCM	Condição causal de Markov
EPR	Paradoxo de Einstein-Podolsky-Rosen

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	11
1	DIAGRAMAS CAUSAIS.....	14
1.1	Gráficos acíclicos direcionados.....	14
1.2	Pressupostos para utilização dos diagramas causais.....	16
1.2.1	<u>Causalidade e gráficos acíclicos direcionados.....</u>	16
1.2.2	<u>Probabilidade e gráficos acíclicos direcionados</u>	18
1.2.2.1	Condição causal de Markov.....	18
1.2.2.2	Critério de <i>d</i> -separação.....	20
1.3	Diagramas causais e confundimento.....	23
1.4	Diagramas causais e viés de seleção.....	26
2	OBJETIVOS.....	29
3	MÉTODOS.....	30
4	RESULTADOS: UM EXEMPLO DE APLICAÇÃO DE DIAGRAMAS CAUSAIS EM EPIDEMIOLOGIA.....	31
4.1	Breve descrição do problema: estresse no trabalho e obesidade.....	31
4.2	Construção de um diagrama causal.....	32
4.3	Identificação da situação de confusão.....	36
4.4	Seleção de variáveis para ajuste estatístico.....	38
4.5	Alternativas para a seleção do conjunto de variáveis para ajuste.....	44
4.6	Implicações estatísticas de um diagrama causal.....	46
	CONCLUSÃO.....	51
	REFERÊNCIAS.....	53

INTRODUÇÃO

Componentes da teoria dos diagramas causais foram desenvolvidos em diferentes momentos da história e em diferentes áreas de conhecimento. A utilização de modelos causais baseados em gráficos acíclicos direcionados (*directed acyclic graphs* - DAGs) teve início principalmente com o trabalho do geneticista Sewall Wright em 1921. Para desvendar influências genéticas através de gerações, Wright combinou gráficos acíclicos direcionados e modelos de regressão linear resultando em um método conhecido como Análise de Caminhos (*path analysis*) (Wright, 1921; 1934). Inicialmente o método proposto por Wright foi fortemente criticado por pesquisadores da época como o filósofo Henry Niles (Niles, 1922) e ignorado por estatísticos como Ronald A. Fisher. Algumas décadas depois esse método foi popularizado por economistas e sociólogos, principalmente por Jöreskog (1973) e Jöreskog & Sörbom (1982), que transformaram a análise de caminhos em uma técnica chamada de Modelagem de Equações Estruturais (Silva, 2006).

A partir da década de 1980, trabalhos no campo da Inteligência Artificial, desenvolvidos principalmente por Judea Pearl, foram fundamentais para a reinterpretação formal dos modelos gráficos como modelos probabilísticos, permitindo o uso da Teoria dos Grafos em inferência estatística. Neste contexto, os gráficos acíclicos direcionados são utilizados para representar relações de dependência entre variáveis de um modelo probabilístico, permitindo decompor a distribuição de probabilidade conjunta das variáveis de um determinado domínio de interesse de forma intuitiva e econômica, tornando o processo de inferência mais eficiente. Esses modelos ficaram conhecidos como Redes Bayesianas (Pearl, 1985; 1988), e atualmente são utilizados em diversas disciplinas, principalmente para lidar com problemas que envolvem incertezas.

Mais recentemente, os gráficos acíclicos direcionados têm sido empregados como uma ferramenta para representar relações causais entre variáveis (Verma & Pearl, 1991; Pearl, 1993; 1995; 2000). Esta nova interpretação dos modelos gráficos permitiu a formalização de conceitos relacionados com inferência causal que não são facilmente interpretados através de uma linguagem matemática padrão, como equações algébricas e

o cálculo de probabilidades (Pearl, 2000). Essa mudança crucial deveu-se à emergência desses diagramas como uma linguagem matemática.

Além disso, a teoria dos diagramas causais fornece um sistema simbólico para deduzir, por exemplo, as associações estatísticas implícitas em uma estrutura causal. Permite, também, deduzir todas as possíveis estruturas causais compatíveis com os dados estatísticos observados (Pearl, 2000; Spirtes et al., 2000). Essa última aplicação dos diagramas causais tem recebido numerosas críticas devidas principalmente à necessidade de fortes pressupostos para sua utilização (Dawid, 2008; Cartwright, 2007). Contudo, a principal contribuição da teoria dos diagramas causais é tornar explícitos os pressupostos necessários para responder uma determinada pergunta de pesquisa e caracterizar o que pode e não pode ser apreendido, dado o conjunto de premissas escolhidas.

Na epidemiologia a representação de relações causais através de gráficos ou diagramas tem sido há muito tempo utilizada como uma ajuda informal para análise causal (Greenland et al., 1999). Mais recentemente, os diagramas causais têm tido uso crescente, como um método unificado para lidar com uma série de questões na pesquisa epidemiológica (Glymour & Greenland, 2008).

Esses modelos gráficos proporcionaram novas formalizações para alguns conceitos epidemiológicos importantes, como a noção de confundimento (Greenland et al., 1999), viés de seleção (Hernán et al., 2004) e viés de informação (Hernán & Cole, 2009). Além disso, os diagramas causais fornecem um conjunto de regras simples e intuitivas para identificar a situação de confusão e para selecionar um conjunto mínimo e suficiente de variáveis para ajuste estatístico. Neste contexto, os diagramas causais têm sido utilizados para demonstrar em quais situações os critérios e técnicas tradicionais para tratar confundimento e viés de seleção podem levar a conclusões inadequadas (Hernán et al., 2002; 2004; Robins, 2001)

Deste modo, os diagramas causais podem ser utilizados em diferentes momentos da pesquisa epidemiológica desde o planejamento e coleta de dados, até as análises e a comunicação dos resultados.

Apesar do crescente reconhecimento do potencial dos diagramas causais, essa técnica ainda é pouco utilizada na investigação epidemiológica, em especial na epidemiologia social (Fleischer & Roux, 2008). Uma das possíveis razões é que muitos temas de investigação exigem modelos causais complexos. Nesse sentido, este trabalho

se propõe a explorar a aplicação de diagramas causais em questões relacionadas a confundimento utilizando como exemplo a relação entre estresse no trabalho e obesidade. O objetivo deste trabalho não é validar ou contestar hipóteses específicas sobre as relações entre essas variáveis, mas utilizar os diagramas causais para discutir implicações de diferentes conjuntos de hipóteses. Espera-se fornecer subsídios e colaborar para divulgação da técnica ainda pouco explorada, particularmente no Brasil.

1 DIAGRAMAS CAUSAIS

Diagramas causais são modelos gráficos que representam pressupostos sobre relações causais entre variáveis de um domínio de interesse. A teoria dos diagramas causais engloba três componentes principais: gráficos acíclicos direcionados, teoria da probabilidade (com ênfase na noção de independência condicional) e pressupostos causais.

A seguir serão apresentadas definições dos gráficos acíclicos direcionados (DAGs) e alguns conceitos básicos para compreensão dos diagramas causais. Os DAGs compõem a Teoria dos Grafos, sendo um tema bastante desenvolvido na matemática e com aplicações em diversas áreas, como na Biologia e na Economia. Nesta dissertação são apresentadas nomenclaturas utilizadas principalmente no campo da Inteligência Artificial (Pearl, 2000) e da Epidemiologia (Greenland et al., 1999).

1.1 Gráficos acíclicos direcionados

Um gráfico acíclico direcionado é composto por dois elementos fundamentais: um conjunto de *vértices* e um conjunto de *arestas* que conectam um par de vértices. Os vértices representam variáveis aleatórias e as arestas denotam uma relação entre um par de variáveis. Duas variáveis diretamente conectadas por uma aresta são chamadas de variáveis *adjacentes*. Cada seta possui uma origem (vértice inicial) e um destino (vértice final). A variável origem é denominada de variável *pai* e a variável de destino é chamada de *filha*. O conjunto de todos os pais de uma variável D é denotado por $pa[D]$. Na figura 1, A é o pai de C, e C é filha de A, e o conjunto de todos os pais de D é $pa[D] = \{ B, C, E \}$.

Um *caminho* é uma sequência de arestas adjacentes, ou seja, uma sequência ininterrupta de arestas que ligam os vértices adjacentes. Se cada aresta em um caminho representa uma seta que aponta do primeiro para o segundo vértice, temos um *caminho direto*. Na figura 1, temos um caminho direto $A \rightarrow E \rightarrow D \rightarrow F$ que liga A a F. Variáveis que interceptam o caminho direto entre dois vértices são chamadas de

variáveis *mediadoras*. Uma variável é chamada de *colisor* quando, em um mesmo caminho, duas setas apontam para esta variável. Note que C é um colisor no caminho $A \rightarrow C \leftarrow B$, mas não é um colisor no caminho $D \leftarrow C \rightarrow E$. Assim, a identificação de um vértice colisor dependerá do caminho que está sendo considerado.

Um caminho que contém um ou mais colisores é chamado de *caminho fechado* ou *inativo*. Se existe um caminho entre dois vértices representados no grafo, então estes vértices estão *conectados*, caso contrário, estão *desconectados*. Se há um caminho direto de A até B, dizemos que A é um *ancestral* de B, e B é um *descendente* de A. Na figura 1, A é um ancestral de D e D é um descendente de A.

Uma variável que não possui nenhum ancestral é considerada como *exógena* ou como *nó de origem* (e é determinada apenas por outras variáveis externas ao gráfico). Uma variável com nenhuma filha é chamada de *nó terminal*.

Cada aresta de um gráfico pode ser direcionada (representada por uma seta única, \rightarrow), ou não direcionada ($-$). Em algumas situações as arestas também podem ser bi-direcionadas (\leftrightarrow) para indicar que duas variáveis compartilham um ou mais ancestrais que não estão representados no gráfico. Se excluirmos todas as pontas das setas de um gráfico G, este gráfico não direcionado é denominado de *esqueleto* de G.

Quando todas as arestas são direcionadas e não há ciclos, isto é, nenhuma ligação entre variáveis forma um circuito fechado, temos então um *Gráfico Acíclico Direcionado* (em inglês, *Directed Acyclic Graph – DAG*).

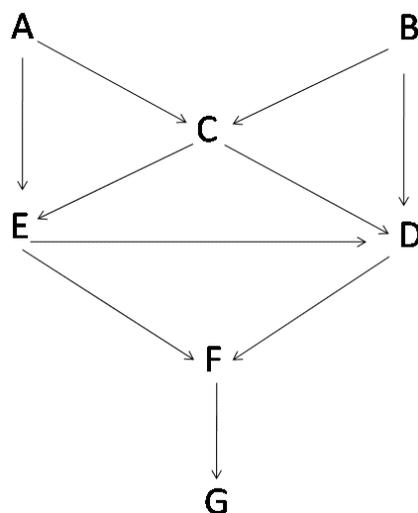


Figura 1. Gráfico acíclico direcionado hipotético.

1.2 Pressupostos para utilização dos diagramas causais

Sem nenhuma interpretação adicional um DAG é apenas um objeto matemático abstrato. Deste modo, para que um diagrama tenha alguma finalidade na epidemiologia são necessários pressupostos que liguem a estrutura causal, representada pelo DAG, aos dados estatísticos obtidos em um estudo epidemiológico (Robins, 2001).

Neste contexto, os DAGs apresentam duas funções distintas: expressam as hipóteses sobre as relações causais e codificam um conjunto de relações de independência condicional entre as variáveis do modelo. É precisamente esta representação simultânea de associação e causalidade que torna os diagramas causais uma ferramenta atraente (Hernán & Robins, 2013).

1.2.1 Causalidade e gráficos acíclicos direcionados

A utilização de um gráfico acíclico direcionado na modelagem causal reforça a noção de que a causalidade implica em *direcionalidade* de influência. Ou seja, que a relação causal é uma relação assimétrica, onde a causa influencia o desfecho e não o oposto.

Direcionalidade é um conceito antigo e fundamental para a maioria das teorias da causalidade¹, mas pode tornar-se um problema conceitual quando os mecanismos de influência são ambíguos, como ocorre, por exemplo, em sistemas envolvendo equilíbrio dinâmico onde a causação mútua entre eventos é possível (Shpitser, 2008).

No entanto, mesmo em tais casos, a direcionalidade causal pode ser restaurada recorrendo ao conceito distinto de sequência temporal. Por exemplo, se os valores de uma variável X no início do estudo (t_0) determinam os valores da mesma variável em um outro período, durante o seguimento do estudo (t_1), podemos incluir no diagrama dois vértices (X_{t_0}, X_{t_1}) que correspondem à variável X nos dois momentos do tempo. Ou seja, este ciclo

¹Para Reichenbach (1958), por exemplo, a direcionalidade causal é uma característica da natureza, resultante da assimetria temporal imposta pela segunda lei da termodinâmica. Pearl (2000, p. 57-59) oferece uma explicação mais subjetiva, atribuindo a direcionalidade a uma escolha da linguagem e a certos pressupostos da indução científica.

causal pode ser representado como uma cadeia de causações sucessivas entre instâncias de X_t e essas representações podem ser expandidas para relações contendo diferentes conjuntos de variáveis. Por outro lado, situações em que a sequência dos eventos não pode ser definida são excluídos a priori e não podem ser representados em um gráfico aciclíco direcionado².

Além disso, os diagramas causais são considerados completos em um sentido, mas não em outro. São incompletos na medida em que não incluem, necessariamente, todas as causas de cada uma das variáveis do estudo (Scheines, 2000). Assim, muitas das causas do desfecho, por exemplo, podem ser omitidas no gráfico. Ademais, dependendo do objetivo do estudo, podemos omitir variáveis intermediárias em um caminho causal. Qualquer mecanismo causal pode ser decomposto em mecanismos mais detalhados e assim uma causa "direta" ou "indireta" pode ser significativa apenas em termos relativos, no contexto das outras variáveis que compõem um modelo causal³. Contudo, uma das condições para que um DAG seja considerado um diagrama causal é que todas as causas em comum (mensuradas ou não) entre variáveis especificadas (no diagrama) estejam representadas no diagrama. Caso contrário, o modelo gráfico não será uma representação acurada da estrutura causal entre estas variáveis (Scheines, 1997).

Os pressupostos representados no diagrama incluem afirmações causais de dois tipos: (i) aquelas que são indicadas pelas setas e (ii) as que estão implícitas pelas ligações ausentes no diagrama (Pearl, 2000). Por exemplo, a presença de uma seta apontando de uma variável X para outra variável Y indica que estamos dispostos a assumir que há um efeito causal direto de X em Y em pelo menos um indivíduo na população. No entanto, a ausência de uma seta entre X e Y representa um compromisso mais definitivo, de que estamos dispostos a assumir que X não tem um efeito causal direto sobre Y para qualquer indivíduo na população.

² Alguns dos resultados obtidos pela teoria dos diagramas causais também podem ser estendidos a sistemas cíclicos. Detalhes e formalizações podem ser encontradas em Spirtes (1995).

³Shiple (2004, p. 27-28) apresenta algumas críticas a essa definição de "causa direta" ou "efeito causal direto". Ele destaca que uma causa será considerada direta em relação às outras variáveis que são implicitamente consideradas na explicação causal. Ou seja, impõe uma reivindicação mais fundamental de que a causa é de alguma forma "direta" com relação a qualquer outra variável que possa existir.

1.2.2 Probabilidade e gráficos acíclicos direcionados

1.2.2.1 Condição causal de Markov

A principal maneira pela qual uma estrutura causal, representada por um DAG, se relaciona com um conjunto de distribuições de probabilidades é dada pela Condição Causal de Markov (Pearl, 2000; Spirtes et al., 2000). A declaração mais simples obtida por esta condição pode ser expressa da seguinte maneira: em um DAG, uma variável X é independente de seus não descendentes (i.e. não efeitos de X) dado o conjunto de seus pais (i.e. causas diretas).

Esta condição é consequência de duas premissas: a primeira refere-se ao compromisso em incluir no modelo todas as causas comuns entre duas ou mais variáveis representadas no diagrama e a segunda remete ao princípio da causa comum descrito por Reichenbach (1956). Este princípio sugere que se duas variáveis são probabilisticamente dependentes, então uma é a causa da outra ou essas duas variáveis compartilham uma causa em comum. Em outras palavras, não há correlação entre variáveis sem causalidade.

A ideia por trás da Condição Causal de Markov (CCM) é simples, ignorando os seus efeitos, toda a informação probabilística relevante sobre uma variável pode ser obtida a partir do conjunto contendo todas as suas causas diretas (Spirtes et al., 2000).

Contudo, na prática dificilmente temos acesso a todas as causas que afetam diretamente uma determinada variável. Em vez disso, sempre que uma "causa direta" é representada em um modelo, um número incontável de causas intermediárias são omitidas (Shpitser, 2008). Afirmações sobre influências causais, tais como as especificadas pelas setas, podem ser vistas como uma decomposição de um mecanismo causal complexo em uma sequência de mecanismos explicativos "mais simples". E à medida que essas abstrações são feitas, precisamos decidir em que fase as propriedades úteis para a causalidade são perdidas (Pearl, 2000, p. 44). Em outras palavras, a CCM pode ser entendida como uma "convenção" sobre qual tipo de modelo é considerado útil para o propósito da inferência causal.

A CCM, descrita pela primeira vez por Kiiverie & Speed (1982), apresenta um papel central na literatura atual sobre inferência causal (Pearl, 1995; 2000; Spirtes et al., 2000). Versões alternativas e objeções a esta condição também têm sido amplamente discutidas na literatura (Salmon, 1984; Cartwright, 1993; 2007). Alguns autores destacam que a CCM pode ser considerada uma suposição problemática em sistemas indeterminísticos e um dos principais contra-exemplos utilizados refere-se ao paradoxo de EPR (Einstein, Podolsky e Rosen)^{4,5}.

Resumidamente, o exemplo de EPR apresenta uma situação onde há uma correlação entre dois eventos mutualmente excludentes que não pode ser explicada por nenhum conjunto de causas comuns locais (conhecidas ou desconhecidas). Ou seja, nesse caso, a correlação entre os eventos não impõe nenhuma interpretação causal, violando assim o Princípio da Causa Comum e consequentemente à CCM⁶.

No entanto, a CCM é compatível com grande parte das noções envolvendo causalidade e, embora raramente definida desta forma, é utilizada em muitos métodos aplicados na investigação de relações causais (Glymour, 2008). Na epidemiologia, por exemplo, a CCM é implicitamente considerada quando afirmamos que não devemos ajustar por uma variável interveniente (mediadora) se desejamos estimar o efeito total de uma exposição sobre o desfecho. Além disso, alguns autores consideram que a utilização de ensaios randomizados pressupõe um caso especial da CCM (Spirtes, et al., 1996). O efeito da randomização é justamente eliminar todas as causas diretas de uma exposição (E), de modo que se o desfecho (D) não é um descendente (efeito) de E, então E e D devem ser probabilisticamente independentes. Em outras palavras, com a randomização espera-se que os mecanismos (conhecidos e desconhecidos) de designação do tratamento sejam ignoráveis.

⁴ Spirtes et al., (2000) apresentam uma revisão e críticas de alguns contra-exemplos à CCM.

⁵ Eintein et al., 1935.

⁶ Uma das versões do experimento mental apresentado por Einstein, Podolsky e Rosen envolve um sistema de um par de partículas (P_1 e P_2) emitidas em direções opostas a partir de uma fonte em comum. Pode-se medir simultaneamente o *spin* de cada partícula utilizando dois detectores (D_1 e D_2) posicionados em um determinado eixo (p.ex. paralelo ou perpendicular). Cada partícula se encontra em um estado de superposição, isto é, sem nenhum *spin* definido até que a mensuração seja realizada e cada medida tem dois resultados possíveis: *spin para baixo* ou *spin para cima*. A teoria quântica prevê que, independente da distância entre as partículas e com ausência de interação entre os processos de emissão e mensuração, se uma medição indicar que a partícula P_1 tem *spin para cima* num determinado eixo, teremos a certeza de que a outra partícula P_2 terá *spin para baixo* (se for medida no mesmo eixo). Em outras palavras, os resultados das medições em D_1 estão correlacionados como os observados em D_2 , mesmo depois de se condicionar ao estado inicial do sistema. Ou seja, não há variáveis ocultas extras (causas comuns) que poderiam explicar a correlação observada. Interpretações alternativas sobre o EPR e suas implicações à CCM são apresentadas por Hausman & Woodward (1999).

Em resumo, a compatibilidade entre a estrutura gráfica e um conjunto de distribuição de probabilidades (P) são condições necessárias e suficientes para que um DAG explique os dados empíricos representados por P (Pearl, 2000, p. 16). Uma maneira conveniente de caracterizar o conjunto de distribuições compatíveis com um DAG é listar as relações de independência (condicional) que tal distribuição deve satisfazer. Essas independências podem ser verificadas no DAG usando um critério gráfico chamado de d -Separação (Pearl, 1986; 1988; Verma & Pearl, 1988).

1.2.2.2 Critério de d -separação

O critério de d -separação (*d -separation criterion*) tem um papel central na teoria dos modelos gráficos e pode ser entendido como uma ferramenta de tradução entre a linguagem gráfica e a linguagem de distribuições de probabilidade. A idéia principal do conceito de d -separação é verificar se o "fluxo da informação" (ou de dependência) está ativo, ou não ao longo dos caminhos que ligam as variáveis (Shpitser, 2008), permitindo identificar um conjunto de independências condicionais a partir da estrutura do gráfico, sem a necessidade de recorrer a nenhum cálculo numérico de probabilidades.

Antes da definição formal serão apresentadas algumas ideias envolvendo o conceito de d -separação, como a noção de *caminho ativo* ou *aberto*.

Um caminho será aberto se não há uma quebra do fluxo de dependência entre as variáveis que estão conectadas por tais caminhos. Duas variáveis X e Y podem estar ligadas por muitos caminhos em um gráfico. X e Y são d -conectadas se houver qualquer caminho ativo entre essas variáveis. Então, X e Y são d -separadas se todos os caminhos que as conectam estão inativos. Deste modo, precisamos apenas identificar em quais circunstâncias esses caminhos estarão ativos ou inativos.

Considere as relações entre três variáveis, X , Y e Z , representadas a seguir. Aplicando o critério de d -separação podemos concluir se a variável X é independente de Y , dado Z . Primeiro, suponha que a variável Z não tenha sido mensurada, neste caso avaliaremos a d -separação não condicional (noção de probabilidade marginal). Suponha também que todos os caminhos entre X e Y incluem o vértice Z :

1. $X \rightarrow Z \rightarrow Y$
2. $X \leftarrow Z \rightarrow Y$
3. $X \rightarrow Z \leftarrow Y$

(1) Representa um caminho direto de X a Y que passa por Z.

(2) Representa um caminho direto de Z para X e outro caminho direto de Z para Y.

(3) Representa um caminho direto de X para Z e outro de Y para Z.

Se atribuirmos uma interpretação causal a esses caminhos, no primeiro exemplo, X é uma causa indireta de Y, no segundo, Z é uma causa comum de X e Y, e no terceiro exemplo, Z é um efeito comum de X e Y.

Nos dois primeiros casos, o fluxo de dependência entre X e Y não é bloqueado pelo vértice Z. No entanto, o caminho representado em (3) converge em Z, ou seja, Z é um vértice colisor no caminho entre X e Y, e portanto este caminho é inativo. Assim, X e Y são independentes, porque o único caminho entre eles é bloqueado por um vértice colisor.

Em resumo, uma associação marginal entre duas variáveis X e Y pode refletir duas estruturas causais distintas. Ou há uma relação causal entre essas variáveis, como no primeiro exemplo. Ou essas duas variáveis compartilham uma causa comum C, como no segundo exemplo. Caso contrário, serão marginalmente independentes.

Considere novamente as três situações representadas anteriormente, agora a variável Z foi mensurada e queremos saber se as variáveis X e Y são *d*-separadas por Z. Ou, equivalentemente: quando temos informações sobre Z, as informações sobre X melhoram a nossa capacidade de prever Y?

1. $X \rightarrow [Z] \rightarrow Y$
2. $X \leftarrow [Z] \rightarrow Y$
3. $X \rightarrow [Z] \leftarrow Y$

Anteriormente, quando o conjunto de condicionamento era vazio, os dois primeiros caminhos estavam ativos, agora Z torna estes caminhos inativos. No primeiro

caso, o caminho direto de X para Y é bloqueado quando condicionamos⁷ pela variável intermediária neste caminho. Ou seja, quando condicionamos pela causa direta de Y, tornamos Y independente de todas as outras variáveis (pois Z é a única causa direta de Y e Y não apresenta nenhum descendente - efeito).

No segundo caso, X e Y são marginalmente associadas, mas ao condicionarmos pela causa comum tornamos os seus efeitos independentes. Em outras palavras, conhecer X se torna irrelevante para determinarmos a probabilidade de Y.

Já no terceiro exemplo, quando condicionamos pelo colisor Z induzimos uma associação entre as variáveis anteriores das quais ele é dependente (efeito). Ou seja, uma associação entre duas variáveis não pode ser explicada por um evento no futuro (o seu efeito), mas quando condicionamos por um efeito comum de duas causas independentes fazemos com que essas causas se tornem probabilisticamente associadas, pois se temos informação sobre uma das causas a outra se torna mais ou menos provável, dado que o efeito já ocorreu (Pearl, 2000).

Uma analogia que captura a correspondência entre as noções de associação e causalção em diagramas causais é a visualização dos caminhos como tubos por onde percorre o fluxo da informação entre duas variáveis, e os vértices como válvulas que controlam esse fluxo (Spirtes et al 2000). Quando condicionamos por uma variável estaremos bloqueando ou liberando esse fluxo de dependência entre os caminhos, assim, algumas variáveis que eram dependentes podem se tornar independentes e vice versa.

Considere que X, Y e Z representam agora três conjuntos de variáveis. Nesse caso, os vértices em X e Y serão *d*-separados por um conjunto de vértices em Z se e somente se ao longo dos caminhos entre X e Y existe:

1. Uma conexão em cadeia ($i \rightarrow m \rightarrow j$) ou uma conexão divergente ($i \leftarrow m \rightarrow j$), no qual o vértice central está contido em Z, ou
2. Uma conexão convergente ($i \rightarrow m \leftarrow j$) no qual nem o vértice central e nenhum de seus descendentes estão em Z.

Em resumo, como descrito em Pearl (2000, p. 18), se X e Y são *d*-separados por Z em um DAG G, isso implica que X e Y são condicionalmente independentes dado Z em toda distribuição de probabilidades compatível com esse DAG. Por outro lado, se X e Y são *d*-conectadas por Z em um DAG G, então X e Y são condicionalmente

⁷ Condicionar é um termo estatístico genérico para noção de "controlar para", significa manter constante os valores de uma determinada variável. Técnicas comuns incluem: pareamento, restrição, estratificação e modelos de regressão.

dependentes dado Z em, pelo menos, uma distribuição de probabilidades compatível com G.

1.3 Diagramas causais e confundimento

Confundimento é um dos temas centrais na epidemiologia e em debate permanente entre pesquisadores. Atualmente há diferentes definições para o conceito de confundimento e de variável de confusão, assim como há diversas abordagens para sua identificação e controle.

Em uma revisão das diferentes definições de confundimento na epidemiologia, Greenland e Morgenstern (2001) descrevem que uma das primeiras concepções deste conceito envolve a noção de (não) comparabilidade entre grupos de exposição (ou de tratamento). Neste contexto, confundimento pode ser entendido como um tipo de viés na estimativa de efeito causal que resulta de uma “mistura dos efeitos” dos fatores de confusão com o efeito de interesse. Essa distorção introduzida pelo fator de confusão, pode conduzir a superestimação ou subestimação do verdadeiro efeito da exposição sobre o desfecho (Rothman, 2008).

Em uma outra abordagem, confundimento é tido como sinônimo de não colapsibilidade de uma medida de associação (ou de efeito) em relação aos níveis de uma covariável. Isto é, quando uma medida de efeito bruta é diferente da medida ajustada por uma covariável.

O conceito de confusão como um viés na estimativa de efeito e o conceito de não colapsibilidade são frequentemente tratados como idênticos (Greenland e Morgenstern, 2001). No entanto esses dois conceitos são distintos. Na noção de não colapsibilidade a identificação da situação de confusão dependerá do parâmetro escolhido para medir o efeito de uma exposição. Assim, dependendo da medida de efeito em questão, pode haver confundimento com ou sem colapsibilidade. (Greenland e Morgenstern, 2001; Miettinen & Cook, 1981). Além disso, uma mudança na estimativa devido ao ajuste por um potencial fator de confusão pode refletir a introdução de

confundimento, viés de seleção ou até mesmo a introdução de viés de informação (Greenland & Robins, 1986; 2009).

Mais recentemente o conceito de confundimento tem sido expressado principalmente em termos de respostas potenciais. Noções desta concepção moderna foram inspiradas nos trabalhos de Neyman (1923), Rubin (1974) e Holland (1986), mas foi a partir da década de 1980, com o artigo do Greenland & Robins (1986) que a abordagem "contrafactual" para o conceito de confundimento recebeu maior atenção entre os epidemiologistas (Morabia, 2011).

Neste contexto, confundimento ocorre quando não há intercambialidade entre os grupos a serem comparados (Greenland & Robins, 2009). Os grupos de exposição são intercambiáveis ou permutáveis se os resultados esperados fossem os mesmos caso as condições de exposição dos grupos tivessem sido trocadas.

Um dos aspectos importantes nessa mudança da conceituação de confundimento é o destaque para a importância do conhecimento teórico na análise da situação de confusão e na identificação de confundidores. Em particular, reforça também as conclusões de Miettinen & Cook (1981) de que a identificação de confundimento não deve ser equiparada a ausência ou presença de colapsibilidade.

Contudo, como destacado em Pearl (2000), julgamentos sobre respostas potenciais (não observáveis) não são prontamente acessíveis para o entendimento comum dos processos causais. Além disso, a questão de qual critério deve-se usar para decidir quais variáveis são apropriadas para o controle de confundimento ainda permaneceu sem resposta.

A teoria dos diagramas causais oferece ferramentas intuitivas que permitem representar a estrutura de confundimento e identificar quais as variáveis necessárias para o seu controle. Do ponto de vista dos diagramas causais, confundimento ocorre quando a exposição e o desfecho compartilham uma ou mais causas em comum. Por exemplo, no diagrama da figura 2 - E representa a exposição, D representa o desfecho e C é uma causa em comum de E e D. Esse diagrama demonstra duas fontes de associação entre a exposição e o desfecho:

1. Uma devido a um caminho direto $E \rightarrow D$, que representa o efeito causal da exposição sobre o desfecho;

2. E outra devido a um caminho indireto $E \leftarrow C \rightarrow D$ entre E e D que é “interceptado” pela causa em comum C. Este segundo caminho que liga a exposição ao desfecho por uma causa em comum é chamado de *caminho pela porta de trás*.

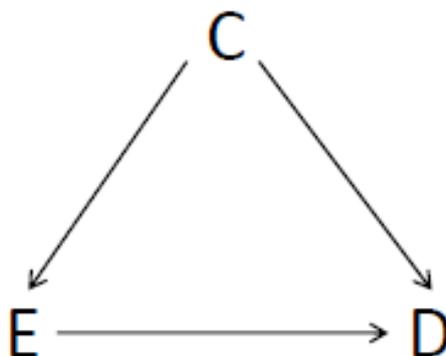


Figura 2. Diagrama causal representando a estrutura de confundimento

Se a variável C não fosse uma causa em comum, então toda a fonte de associação entre E e D seria devido ao efeito causal da exposição sobre o desfecho. Mas a presença dessa causa em comum cria uma fonte adicional de associação, e esta fonte adicional implica em confundimento da relação causal entre exposição e desfecho.

Em muitas situações poderá haver mais de uma causa em comum entre a exposição e o desfecho e conseqüentemente muitos caminhos pela porta de trás. Uma forma de identificar mais facilmente esses caminhos será apresentada na seção 4.3 utilizando um conjunto de regras conhecido como *critério da porta de trás*.

Apesar da definição estrutural de confundimento não fazer referência a noções de respostas potenciais, partes da linguagem dos diagramas causais podem ser traduzidas para a linguagem "contrafactual". A noção de intercambialidade⁸ entre grupos de exposição, por exemplo, pode ser traduzida para linguagem gráfica como a ausência de caminhos pela porta de trás, ou seja, ausência de caminhos (não causais) desbloqueados que ligam a exposição ao desfecho.

⁸ A noção de intercambialidade não é própria do Modelo de respostas potenciais, mas guarda uma relação com a hipótese de homogeneidade. Mais detalhes sobre o Modelo de respostas potenciais e sua relação com diferentes noções de confundimento podem ser encontrados em Luiz & Struchiner (2002).

Trabalhos sobre axiomatização do raciocínio causal (Galles & Pearl, 1998; Pearl, 2000), demonstraram que a abordagem do modelo de respostas potenciais e a abordagem dos modelos causais gráficos descrevem os mesmos objetos matemáticos e distribuições de probabilidade sobre as variáveis contrafactuais (Shpitser, 2008). A correspondência entre definições "contrafactuais" e gráficas podem ser visualizadas por meio de diagramas causais que representam simultaneamente o "mundo observado" e o "mundo contrafactual" (Balke e Pearl, 1994).

1.4 Diagramas causais e viés de seleção

Epidemiologistas utilizam o termo 'viés de seleção' para indicar uma série de vieses que surgem a partir do procedimento pelo qual os indivíduos são selecionados para o estudo/análise, incluindo viés resultante da seleção inadequada de controles em estudos de caso-controle, o viés resultante da perda diferencial de seguimento, viés do trabalhador saudável, viés de não-resposta, etc (Hernán et al, 2004).

Como consequência dessa seleção inadequada, a relação entre a exposição e o desfecho é diferente entre aqueles que são potencialmente elegíveis para o estudo (incluindo os não-participantes ou não-respostas). Como as estimativas de efeito são condicionadas pela participação, as associações observadas em um estudo representam uma combinação de forças que determinam a participação e forças que determinam à ocorrência do desfecho. (Rothman, 2008)

A estrutura do viés de seleção também pode ser representada por meio de diagramas causais. Considere um exemplo apresentado por Hernán & Robins (2013) de um estudo cujo objetivo é avaliar o efeito da suplementação materna de ácido fólico (E) no risco fetal de desenvolver malformação cardíaca (D) durante os dois primeiros meses de gravidez. A variável C representa a ocorrência de óbito fetal (C=0 sim; C=1 não). Como a malformação cardíaca aumenta o risco de mortalidade fetal, foi incluído um caminho direto $D \rightarrow C$. Assim como, a suplementação de ácido fólico diminui o risco de mortalidade fetal, por reduzir o risco para malformações cardíacas ($E \rightarrow D \rightarrow C$) e devido a outras razões não relacionadas com malformações ($E \rightarrow C$). O estudo foi

restrito aos fetos que sobreviveram ($C=1$). Deste modo, este diagrama demonstra duas fontes de associação entre a exposição e o desfecho:

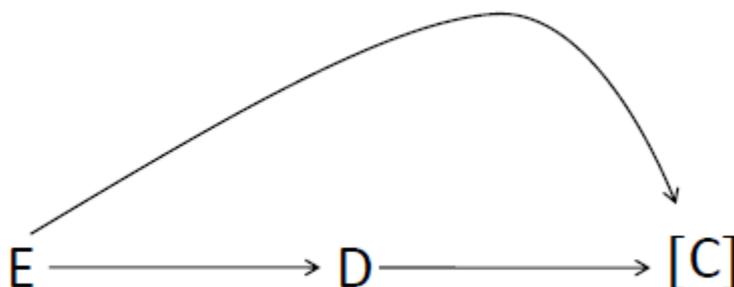


Figura 3. Diagrama causal representando a estrutura do viés de seleção

- (i) Uma devido a um caminho direto $E \rightarrow D$, que representa o efeito causal da exposição sobre o desfecho;
- (ii) E outra devido a um caminho aberto $E \rightarrow [C] \leftarrow D$ que liga a exposição ao desfecho devido ao condicionamento pelo efeito comum de E e D.

Ou seja, uma análise condicionada a um efeito comum da exposição e do desfecho geralmente resultará em uma associação entre essas duas variáveis. Esta associação entre E e D induzida por C é considerada como viés de seleção devido ao condicionamento por C.

Diagramas causais facilitam a identificação das situações em que é possível separar os efeitos dos fatores que determinam o desfecho dos efeitos dos fatores que determinam a participação no estudo. E o ajuste pode ser feito, em alguns casos, por meio de métodos tradicionais para controle de confundimento (Rothman et al., 2008). Para isso, de acordo com Rothman et al (2008) é necessário, entre outras coisas, que os determinantes da participação no estudo tenham sido mensurados com precisão e que esses fatores (as causas da participação) não sejam afetados tanto pela exposição como pelo desfecho, caso contrário, as técnicas analíticas tradicionais não serão capazes de corrigir o viés de seleção e podem, até mesmo, aumentar a magnitude deste viés.

Nessas situações são necessários métodos alternativos para ajuste do viés de seleção. Bareinboim & Pearl (2012) demonstram algumas situações em que o conhecimento qualitativo sobre o mecanismo de seleção, em conjunto com a utilização

de variáveis instrumentais (VI)⁹ podem ser suficientes para o controle do viés de seleção.

Outras técnicas, como o *inverse probability weighting (IPW)* e os métodos de *g-estimation* (Robins, 1987; 2000) também têm sido indicadas, por alguns autores (Hernán et al., 2004), para ajustar o viés de seleção e de confusão em situações em que o uso de técnicas tradicionais pode levar a conclusões inadequadas.

⁹ Uma revisão sobre a utilização de variáveis instrumentais (VI) na epidemiologia é apresentada por Greenland (2000) e Hernán & Robins (2006).

2 OBJETIVOS

Apresentar exemplos de aplicações dos diagramas causais em questões relacionadas a confundimento.

3 MÉTODOS

A relação entre estresse no trabalho e obesidade é utilizada para apresentar exemplos de aplicações dos diagramas causais em confundimento. São apresentadas etapas de utilização dos diagramas causais, incluindo a construção de um diagrama causal, a identificação da situação de confusão, a seleção de variáveis para ajuste estatístico e a derivação das implicações estatísticas de um diagrama causal.

4 RESULTADOS: UM EXEMPLO DE APLICAÇÃO DE DIAGRAMAS CAUSAIS EM EPIDEMIOLOGIA

4.1 Breve descrição do problema: estresse no trabalho e obesidade

Respostas ao estresse são determinadas por diferentes fatores, incluindo a maneira como o indivíduo percebe as situações do ambiente externo e o estado geral de saúde física - que é determinado não apenas por fatores genéticos, mas também por escolhas comportamentais e estilo de vida (Levi, 1998).

Outro fator importante que pode influenciar o tipo de resposta é o grau de estresse vivido. No ambiente de trabalho a exposição ao estresse costuma acontecer em pequenas doses, cotidianas, de tal modo que respostas fisiológicas de adaptação ao estresse crônico podem ser provocadas (Alves, 2004).

A literatura tem apontado que parte desta resposta pode envolver alterações metabólicas que afetam diretamente a adiposidade abdominal (Dallman et al., 2004).

O estresse crônico pode afetar também o consumo alimentar, tanto por falta de tempo para preparação de alimentos (Dallman et al., 2003) e pela influência na preferência por alimentos altamente palatáveis (Wardle & Gibson, 2002), promovendo, assim, o balanço energético positivo. Por outro lado, o estresse no trabalho pode contribuir para o ganho de peso devido à redução do gasto energético. Trabalhos estressantes podem levar à fadiga e à maior necessidade de recuperação. Enquanto, trabalhos passivos podem levar à redução da auto-eficácia. Nesse sentido, ambos os fatores podem contribuir para redução da participação em atividades físicas (Choi et al., 2010; Landsbergis, 1998).

No entanto, a literatura epidemiológica que liga estresse no trabalho ao ganho de peso e obesidade tem produzido resultados inconsistentes (Wardle et al., 2011). Alguns autores sugerem que estes resultados podem refletir a incapacidade de levar em consideração que a relação entre estresse no trabalho e obesidade pode ser bidirecional (Nyberg, et al, 2012). Além disso, outros fatores, como confundimento residual e viés de seleção, são passíveis de desempenhar um papel na discrepância dos resultados.

A seguir são apresentados gráficos acíclicos direcionados hipotéticos neste contexto para ilustrar alguns conceitos da teoria dos diagramas causais e discutir diferentes implicações com relação à seleção de variáveis para ajuste estatístico.

4.2 Construção de um diagrama causal

A análise causal a partir de modelos gráficos depende fundamentalmente dos pressupostos sobre as relações causais entre as variáveis do estudo. Esse conjunto de pressupostos deve representar os processos causais que geram os dados (Pearl, 2000). Ou seja, deve descrever como as variáveis obtêm os seus valores e quais variáveis e valores foram (ou serão) coletados (Greenland, 2010). Deste modo, a construção do modelo gráfico não deve se limitar aos dados estatísticos disponíveis.

Em alguns casos, as variáveis mensuradas no estudo não corresponderão às variáveis hipotetizadas em uma cadeia causal de interesse. Operacionalmente, pode-se escolher uma proxy ou indicadores para representar uma variável de interesse que não seja empiricamente observável ou que não tenha sido mensurada. Nesses casos, deve-se incluir no gráfico a variável latente e seus “substitutos”. Como simplificação, neste exemplo, o construto estresse no trabalho será considerado como uma exposição dicotômica e representado graficamente por um único vértice.

Além disso, assume-se aqui a ausência de erros de mensuração da exposição, desfecho e demais covariáveis. No entanto, essa hipótese é pouco plausível em estudos epidemiológicos. Deste modo, diagramas causais realistas devem incluir vértices adicionais para cada variável mensurada com erro¹⁰. Em muitos casos também será necessário incluir um vértice para seleção nas análises (que inclui a seleção no estudo e exclusões/perdas) e indicar as variáveis que explícita ou implicitamente afetam a seleção.

Uma vez que a complexidade do diagrama depende do número de variáveis e do número de setas, algumas simplificações gráficas podem produzir uma economia computacional e poupar esforços em muitos contextos. Por exemplo, como descrito por

¹⁰ Detalhes sobre a representação de erros de mensuração em diagramas causais podem ser encontrados em Hernán & Cole (2009). Métodos gráficos para lidar com viés de mensuração são apresentados em Pearl (2010).

Glymour (2001), se as variáveis X, Y, Z são causas diretas de W, podemos simplificar a estrutura causal, em geral, sem prejuízo, pela união de X, Y, Z em um único vértice. No entanto, se X também é uma causa de outra variável no diagrama, que não é influenciada pelas demais variáveis, nesse caso, a menos que Y e Z sejam perfeitamente correlacionados com X, a nova variável (X ou Y ou Z, ou X +Y +Z) será, então, um preditor menos confiável. Por outro lado, como será demonstrado na seção 4.5, o acréscimo de ligações (setas) no gráfico (ou seja, a "atenuação" dos pressupostos causais) pode dificultar, em alguns casos, a validação prévia do modelo.

A seguir são apresentados gráficos acíclicos direcionados hipotéticos para exemplificar algumas etapas de utilização dos diagramas, incluindo a seleção de variáveis para ajuste estatístico e a validação das hipóteses de um diagrama causal.

Na figura 4 assume-se, por exemplo, que o efeito do sexo na exposição ao estresse no trabalho é mediado por fatores sociodemográficos e ocupacionais, como escolaridade, renda e tipo de ocupação. Essas noções estão codificadas no gráfico por meio de diferentes caminhos (p.ex., o caminho entre *sexo* → *escolaridade* → *renda* → *estresse no trabalho* e *sexo* → *ocupação* → *renda* → *estresse no trabalho*).

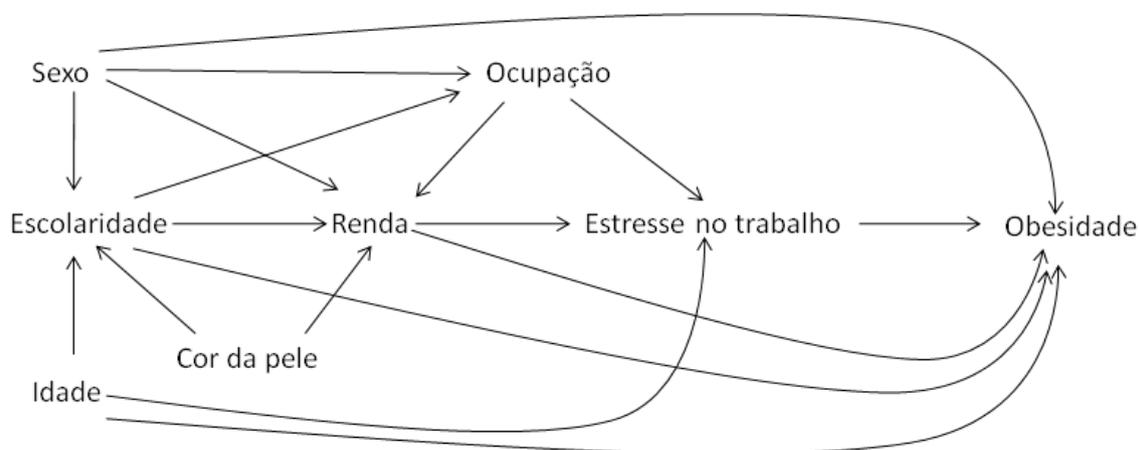


Figura 4. Diagrama causal representando hipóteses sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.

Na figura 5 foi incluída uma seta entre cor da pele e o estresse no trabalho para representar a hipótese causal de que a cor/raça tem um efeito sobre a exposição ao estresse ocupacional. Esta relação putativa pode ser derivada do aumento dos níveis de estresse, por exemplo, por meio de processos envolvendo discriminação racial no

ambiente de trabalho (*cor da pele* → *discriminação racial* → *estresse no trabalho*). Também é hipotetizado que certos traços de personalidade podem influenciar escolhas profissionais, como tipo de ocupação, e comportamentos de saúde associados à obesidade, como a prática de atividade física de lazer e alimentação (*estresse no trabalho* ← *ocupação* ← *personalidade* → *obesidade*). A seta entre escolaridade e estresse no trabalho representa a hipótese causal de que a escolaridade tem um efeito sobre a exposição que não é mediado pelas demais variáveis no gráfico.

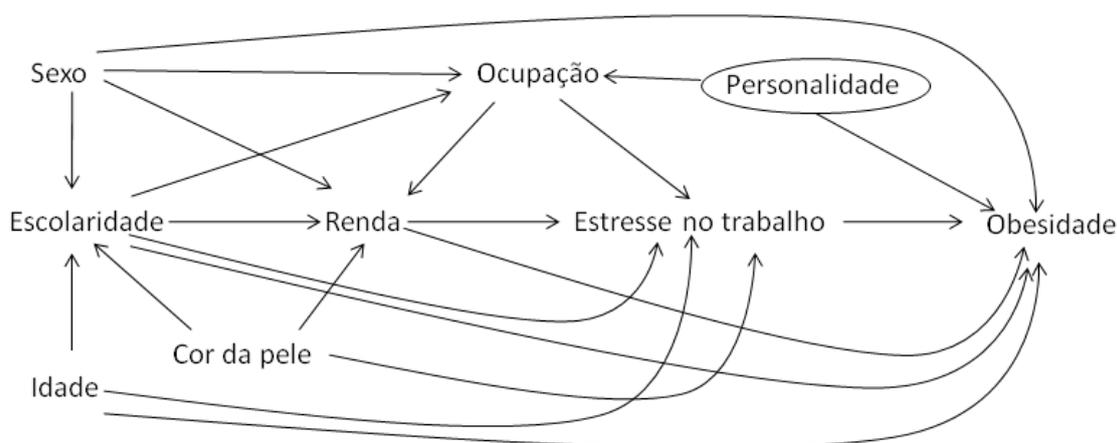


Figura 5. Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis. Círculo indica que a variável não foi mensurada.

Na figura 6 é apresentado um gráfico acíclico direcionado simplificado para representar a hipótese de relação bidirecional (*feedback loop*) entre exposição e desfecho. Ou seja, é hipotetizado que indivíduos expostos ao estresse no trabalho no início de seguimento (t_0) têm um maior risco de desenvolver obesidade - e a obesidade (t_1), por exemplo, pode reduzir a capacidade de trabalho, aumentando o risco de sentimentos de estresse (t_2). Neste contexto, o estresse ocupacional é considerado como uma exposição tempo dependente e a obesidade será, simultaneamente, uma variável interveniente (*estresse no trabalho* (t_0) → *obesidade* (t_1) → *estresse no trabalho* (t_2) → *obesidade*) e de confusão (*estresse no trabalho* (t_2) ← *obesidade* (t_1) → *obesidade*). Vale ressaltar que algumas covariáveis também poderiam mudar ao longo do tempo, enquanto a influência de outros fatores, como cor da pele e sexo, permaneceriam invariantes. Para efeitos de simplificação, as covariáveis foram omitidas do gráfico.

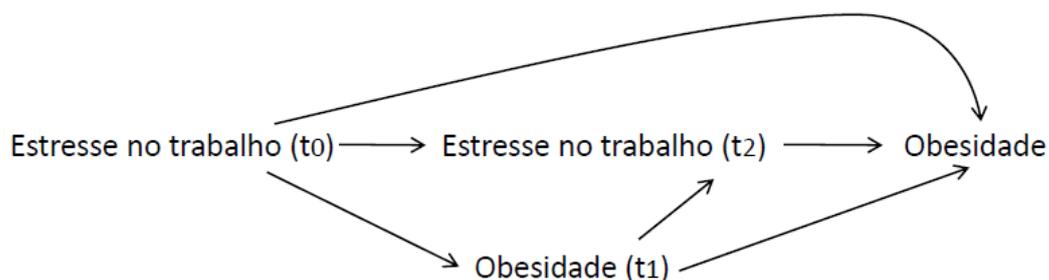


Figura 6. Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis.

Na figura 7 a variável S representa a seleção dos indivíduos para as análises, incluindo os procedimentos de seleção no estudo, perdas de seguimento, não resposta, etc. Os colchetes indicam que as análises estão condicionadas por esses mecanismos de seleção. Por exemplo, indivíduos expostos ao estresse trabalho por um longo período de tempo podem apresentar efeitos negativos na saúde. Neste contexto, o estado geral de saúde, influenciado também pelo desfecho, será um determinante do absentéismo. O condicionamento por S indica que o estudo é restrito aos indivíduos que estão no trabalho ($S=1$) no período de captação do desfecho.

A variável S pode representar os dados faltantes sobre desfecho por alguma outra razão, além da perda de seguimento. Certas características individuais (p.ex. idade, escolaridade, personalidade, etc) podem influenciar a não resposta ou não participação no estudo. Neste contexto, essas covariáveis são preditores do desfecho e da não resposta ou não participação. O condicionamento por S indica que as análises são restritas aos indivíduos com dados completos ($S=1$).

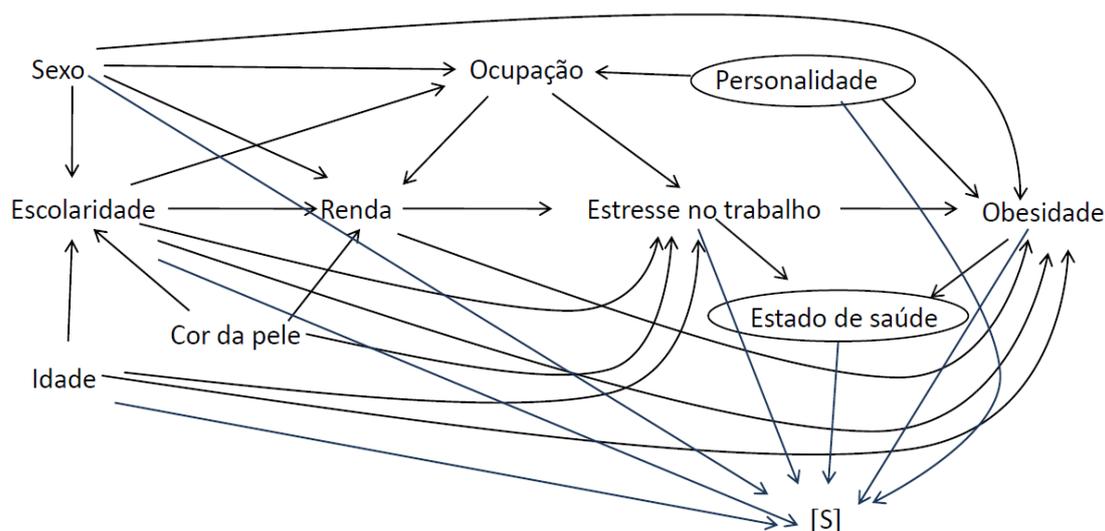


Figura 7. Diagrama causal representando hipóteses alternativas sobre as relações entre exposição, desfecho e demais covariáveis. A variável S representa a seleção dos indivíduos para as análises (seleção no estudo e exclusões/perdas).

As hipóteses representadas em um DAG incluem afirmações causais que são indicadas pelas setas e afirmações causais que estão implícitas pelas ligações ausentes no diagrama. Esses pressupostos podem ser derivados de um conjunto de informações (causais, temporais, etc) que podem ser combinadas para construir e atualizar os modelos causais. A escolha de um determinado modelo dependerá do nível de convencimento do pesquisador sobre a plausibilidade (suporte empírico) desse conjunto de hipóteses. No entanto, em muitos casos será necessário construir mais de um gráfico acíclico direcionado para demonstrar as principais incertezas sobre as relações entre as variáveis, incluindo a presença ou ausência de setas e a direção das relações (Evans et al., 2012).

4.3 Identificação da situação de confusão.

Um importante resultado da teoria dos diagramas causais, conhecido como critério da porta de trás, permite responder a três perguntas: a) existe situação de confusão? b) o confundimento pode ser controlado? e c) quais são as variáveis necessárias para o seu ajuste?

Haverá confundimento da relação entre exposição e desfecho se a associação estatística entre essas variáveis não refletir o verdadeiro efeito causal da exposição. Em outras palavras, haverá situação de confusão se a exposição continuar associada ao desfecho mesmo que todos os efeitos da exposição tenham sido removidos ou bloqueados (Miettinen & Cook, 1981). Esta condição é facilmente identificada em um diagrama causal por meio dos seguintes passos (Greenland et al., 1999):

1. **Remova todas as setas que saem da exposição** (ou seja, remova todos os efeitos da exposição);
2. **Identifique se há algum caminho pela porta de trás desbloqueado que liga a exposição ao desfecho.**

Na figura 8 é apresentada a aplicação do critério da porta de trás no diagrama da figura 4 e alguns dos caminhos pela porta de trás que ligam a exposição (E) ao desfecho (D). Observa-se que um caminho pela porta de trás de E para D é um caminho que começa com uma causa direta de E (i.e. seta pela porta de trás) e termina em D. O fluxo de dependência entre esse caminhos estará ativo se e somente se esses caminhos contêm um ancestral (causa) comum de E e D (Greenland & Pearl, 2010). De forma equivalente, um caminho estará desbloqueado se não contém um vértice colisor (efeito comum).

Se após remover todos os efeitos da exposição não houver nenhum caminho desbloqueado que liga a exposição ao desfecho, então não há situação de confusão, caso contrário, haverá confundimento.

tipo *stepwise* e outros critérios que envolvem a noção de não colapsibilidade de uma medida de efeito.

Alguns autores têm demonstrado que todas as três estratégias podem levar a conclusões inadequadas, devido à omissão de importantes fatores de confusão ou devido ao ajuste impróprio para não confundidores (Hernán et al, 2002; 2004).

Diferentes tipos de variáveis, como variáveis intervenientes e colisores, podem comportar-se estatisticamente como fatores de confusão. Como descrito anteriormente, uma associação estatística entre duas variáveis E e D pode resultar de três estruturas causais distintas:

1. $E \leftarrow C \rightarrow D$ (presença de causais comuns);
2. $E \rightarrow [C] \leftarrow D$ (condicionamento por efeitos comuns - colisores);
3. $E \rightarrow C \rightarrow D$ (relações causais).

Se uma determinada covariável C é mediadora ou se é um efeito comum entre exposição e desfecho, provavelmente estará associada a essas variáveis, mas não pode ser considerada como fator confusão. Por esta razão, a compreensão da estrutura causal é um passo essencial quando pretendemos determinar se a inclusão de uma determinada covariável é suscetível de reduzir ou aumentar o viés na estimativa de efeito (Shrier & Platt, 2008).

Neste trabalho, será considerada apenas a avaliação do efeito total da exposição. Análises de efeitos diretos e indiretos necessitam de regras adicionais descritas em Pearl (2012).

Critério da porta de trás

Como descrito em Pearl (2000), um conjunto de variáveis S satisfaz o critério da porta de trás com relação a uma exposição (E) e um desfecho (D) em um DAG se:

1. S não contem nenhum descendente de E e;
2. As variáveis em S bloqueiam todos os caminhos entre E e D que contêm uma seta apontando para E.

Em outras palavras, um conjunto será considerado suficiente (S) para controle de confundimento se as variáveis contidas em S bloqueiam todos os caminhos não

causais que ligam a exposição ao desfecho. Essas noções podem ser facilmente identificadas por meio do seguinte algoritmo gráfico (Greenland et al., 1999)¹¹:

1. **Remova todas as setas que saem da exposição.** Em primeiro lugar, o conjunto S não deve conter nenhum descendente da exposição. Isto porque, ao condicionar por algum efeito da exposição que seja interveniente na relação entre a exposição (E) e desfecho (D) bloquearemos algum dos caminhos causais que ligam E a D. Além disso, ao condicionar por efeitos da exposição pode-se desbloquear ou criar caminhos que não fazem parte do efeito de E em D, podendo, portanto, introduzir viés. Por exemplo, se uma covariável em S é um efeito comum entre a exposição e o desfecho, a análise condicionada por S geralmente resultará em uma associação entre essas duas variáveis. Esta associação entre E e D induzida por S é considerada como viés de seleção devido ao condicionamento por um colisor.

2. **Em seguida, junte com uma linha pontilhada quaisquer variáveis que apresentam uma filha em comum que esteja contida em S, ou que tenha um descendente em S.** Ou seja, a ligação entre duas variáveis por meio da linha pontilhada representa as associações induzidas devido ao ajuste por S. Isto é, quando condicionamos por uma covariável (ou descendente desta covariável) que é um efeito comum de duas causas independentes, fazemos com que essas causas se tornem condicionalmente associadas. Essas associações induzidas representam novos caminhos que ligam a exposição ao desfecho, portanto, devem ser incluídos no novo gráfico.

3. **No novo gráfico, verifique se existe um caminho aberto de E para D, que não passa através de um elemento de S.** Será considerado como um conjunto suficiente se essas variáveis bloqueiam todos os caminhos (não causais) que ligam a exposição ao desfecho. Para isso, todos os caminhos abertos (caminhos que não contêm colisores) que ligam a exposição ao desfecho devem ser interceptados por uma variável que esteja contida em S.

Considere os diagramas causais nas figuras 4 e 5, pode-se testar, por exemplo, se as variáveis idade, sexo e renda são suficientes para controle de confundimento. Para facilitar a visualização, são apresentados novos gráficos para cada aplicação do critério da porta de trás. Esses gráficos não são considerados diagramas causais, pois

¹¹ O critério da porta de trás pode ser generalizado para situações onde há mais de uma exposição e/ou desfecho (Pearl, 2000).

representam, simultaneamente, relações causais e associações estatísticas induzidas pelo ajuste por um vértice colisor.

Na figura 9 observa-se que o ajuste por essas variáveis é insuficiente para o controle de confundimento, pois alguns dos caminhos pela porta de trás que ligam a exposição ao desfecho permaneceriam desbloqueados. Nota-se que alguns dos caminhos bloqueados (p.ex., *estresse no trabalho* ← *ocupação* → *renda* ← *cor da pele* → *escolaridade* → *obesidade*) se tornam ativos devido ao ajuste por um vértice colisor (*renda*). Como todos esses caminhos passam pelos vértices escolaridade e ocupação, então a inclusão de apenas uma dessas covariáveis no conjunto para ajuste será suficiente para o controle de confundimento. Além disso, se a cor da pele está relacionada com o estresse no trabalho apenas através de seus efeitos sobre o renda e escolaridade, então o ajuste para esta covariável será desnecessário.

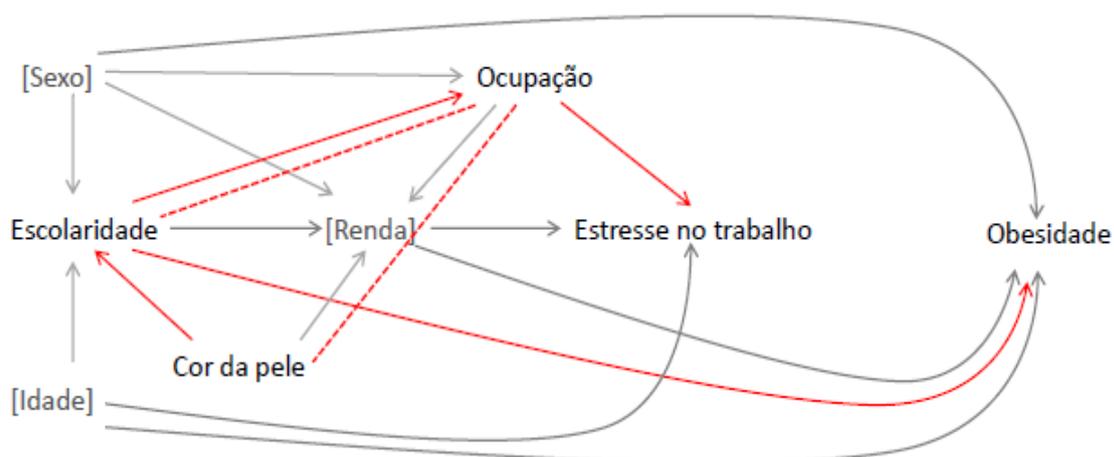


Figura 9 Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 4. O conjunto para ajuste contém as variáveis idade, sexo e renda. Em vermelho, destacam-se os caminhos pela porta de trás desbloqueados.

Ou seja, mesmo que um conjunto de variáveis seja considerado suficiente para o controle de confundimento, em algumas situações pode ser desnecessário controlar por todas as variáveis selecionadas (Greenland et al., 1999). Deste modo, pode-se verificar se existe um conjunto com menor número de variáveis ou que tenha apenas variáveis mensuradas e que também seja suficiente para o controle de confundimento.

Uma forma de determinar se existe tal conjunto mínimo e suficiente¹² é excluir algumas variáveis do conjunto candidato para o ajuste e aplicar novamente os passos anteriores. Neste exemplo (figura 9), com a aplicação do critério da porta de trás obtém-se quatro¹³ conjuntos suficientes para controle de confundimento e dois conjuntos mínimos e suficientes, $Sm_1 = \{\text{idade, renda e ocupação}\}$ e $Sm_2 = \{\text{idade, sexo, renda e escolaridade}\}$.

Contudo, se a escolaridade e a cor da pele estão relacionadas com o estresse no trabalho por meio de outros caminhos que não incluem a renda, então, como demonstrado na figura 10, as variáveis em Sm_1 não são suficientes para bloquear todos os caminhos pela porta de trás que ligam a exposição ao desfecho. Alguns desses caminhos incluem a variável escolaridade (p.ex. *estresse no trabalho* ← *escolaridade* → *personalidade* → *obesidade*), os demais caminhos são interceptados pelo vértice cor da pele (p.ex. *estresse no trabalho* ← *cor da pele* → *personalidade* → *obesidade*). Deste modo, a inclusão dessas covariáveis no conjunto para ajuste será suficiente para controle de confundimento.

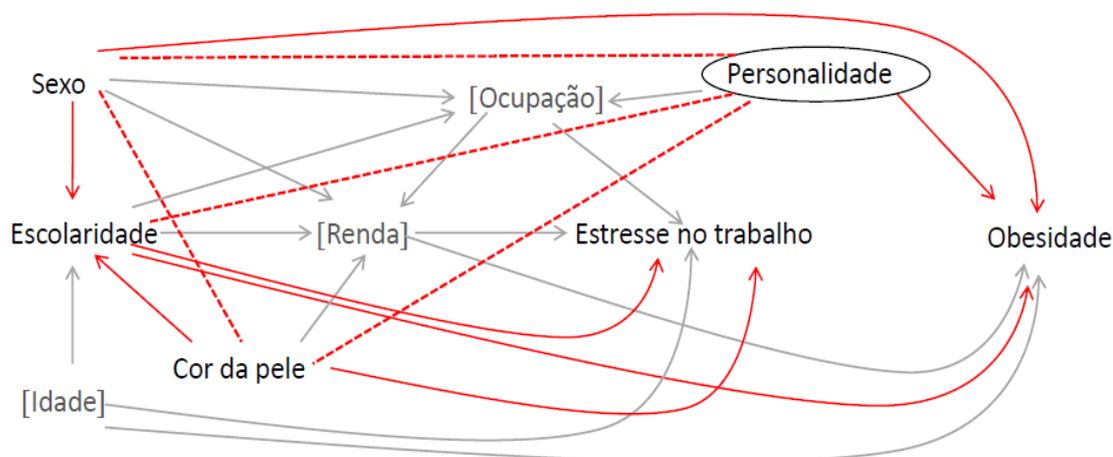


Figura 10. Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 5. O conjunto para ajuste contém as variáveis idade, renda e ocupação. Em vermelho, destacam-se os caminhos pela porta de trás desbloqueados.

¹² Um conjunto S é considerado mínimo e suficiente, se não houver nenhum subconjunto em S que seja suficiente para controle de confundimento (Pearl, 2000).

¹³ Com a aplicação do critério da porta de trás no diagrama da figura 4, obtém-se quatro conjuntos suficientes para ajuste, $S_1 = \{\text{idade, sexo, renda, escolaridade, ocupação, e cor da pele}\}$; $S_2 = \{\text{idade, renda, escolaridade, ocupação e cor da pele}\}$; $S_3 = \{\text{idade, sexo, renda, escolaridade e cor da pele}\}$; $S_4 = \{\text{idade, renda, ocupação e cor da pele}\}$. Nota-se que um conjunto contendo todas as causas diretas da exposição será considerado suficiente, mas, em alguns casos, não será um conjunto mínimo.

Do mesmo modo, o ajuste para as variáveis em Sm_2 não é suficiente para controle de confusão, pois os caminhos que ligam o estresse no trabalho à obesidade, por meio de uma causa comum não observada (personalidade), permanecem desbloqueados. Como esses caminhos passam pelo vértice ocupação, então é necessário incluir essa covariável no conjunto para ajuste.

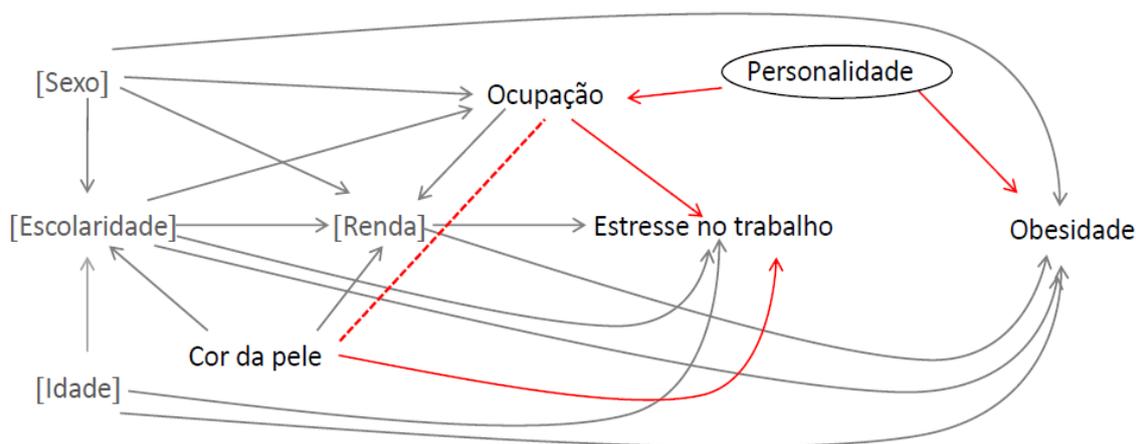


Figura 11. Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 5. O conjunto para ajuste contém as variáveis idade, sexo, renda e escolaridade. Em vermelho, destacam-se os caminhos pela porta de trás desbloqueados.

Deste modo, se a estrutura causal representada na figura 5 está correta, então os conjuntos (mínimos), $Sm_1 = \{\text{idade, renda e ocupação}\}$ e $Sm_2 = \{\text{idade, sexo, renda, ocupação e escolaridade}\}$ são suficientes para controle de confundimento.

No entanto, como demonstrado na figura 6, uma única avaliação do estresse ocupacional pode não refletir o nível real de exposição individual ao longo do período de seguimento. Uma vez que a exposição não é constante ao longo do tempo, pode ser necessário avaliar seus efeitos cumulativos sobre o desfecho. Neste contexto, o efeito total da exposição corresponde ao efeito de cada um dos seus componentes ao longo do tempo (E_{t_0} e E_{t_2}). Na figura 12 observa-se que para estimar o efeito da exposição ao estresse no trabalho (em t_0) no risco de desenvolver obesidade não podemos controlar para obesidade prévia (em t_1). Isto porque, ao condicionar por uma variável interveniente, bloquearemos algum dos caminhos causais que ligam a exposição ao desfecho. Por outro lado, essa mesma covariável é um confundidor da relação entre

exposição (em t_2) e o desfecho. Nesses casos, métodos alternativos podem ser necessários para estimar corretamente o efeito total da exposição (Robins et al., 2000).

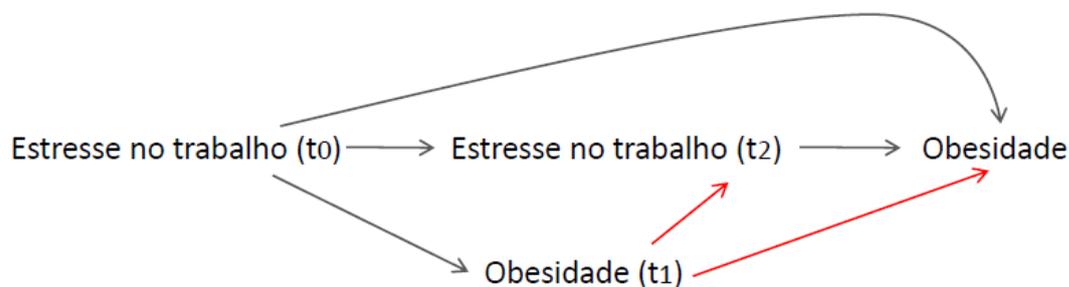


Figura 12. Gráfico representando a aplicação do critério da porta de trás no diagrama causal da figura 6. Em vermelho, destaca-se os caminhos pela porta de trás desbloqueados.

Em muitas situações, diagramas causais complexos podem ter soluções simples, como um conjunto para ajuste estatístico contendo poucas variáveis. De todo modo, dependendo da complexidade do diagrama causal a tarefa de verificar todos os caminhos pela porta de trás pode se tornar trabalhosa. Atualmente, há recursos computacionais desenvolvidos para facilitar a aplicação desses algoritmos gráficos, como softwares específicos para construção e análise de diagramas causais (Textor et al. 2011; Kyono 2010; Breitling, 2010 Knüppel & Stang, 2010).

4.5 Alternativas para a seleção do conjunto de variáveis para ajuste

Em algumas situações, o critério da porta de trás pode falhar na identificação do conjunto suficiente para o controle de confundimento. Por vezes, será impossível obter um conjunto de variáveis para o controle de confundimento, em outros casos, será possível identificar tal conjunto por meio de critérios gráficos alternativos (Shpitser, 2008). Um exemplo no qual o critério da porta de trás será insuficiente é representado na figura 13:

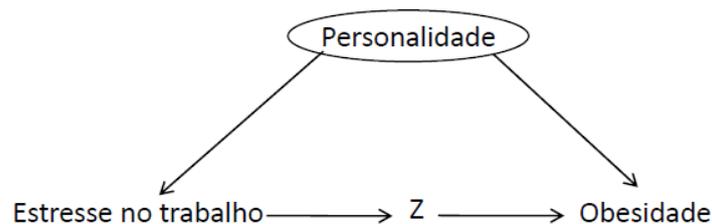


Figura 13. Diagrama causal representando o critério da porta da frente.

Nos exemplos anteriores foi hipotetizado que a relação entre a variável latente (personalidade) e o estresse no trabalho é mediada pelo tipo de ocupação. No entanto, se personalidade tem um efeito direto na exposição ao estresse no trabalho, então alguns dos caminhos pela porta de trás incluirão uma variável não observada, impossibilitando, desta forma, o ajuste estatístico. No entanto, podemos testar se é possível estimar o efeito do estresse no trabalho na obesidade mesmo na presença de tal confundidor. Para isso, é necessário obter um conjunto de variáveis (Z) que intercepta todos os caminhos diretos que ligam o estresse no trabalho (E) a obesidade (D). De tal forma que o efeito de E em D , possa ser decomposto em dois “caminhos causais” de $E \rightarrow Z$ e de $Z \rightarrow D$. Ou seja, é necessário que não haja caminhos pela porta de trás de E para Z , e que todos os caminhos pela porta de trás de Z a D estejam bloqueados por E . Sempre que estas três condições são válidas, o efeito total da exposição sobre desfecho será identificável.

No exemplo da figura 13 o caminho $E \rightarrow Z$ pode ser estimado pela associação marginal entre E e Z (pois não há caminhos pela porta de trás desbloqueados entre essas variáveis). O caminho $Z \rightarrow D$ pode ser estimado pela associação condicional entre Z e D dado E (pois o único caminho pela porta de trás desbloqueado inclui a variável E). Deste modo, o efeito total da exposição sobre desfecho pode ser estimado por meio da combinação desses dois (efeitos) componentes. Este critério alternativo é denominado *critério da porta da frente* (*front-door criterion*) (Pearl, 2000, p. 82-3).

Contudo, em diagramas complexos, ambos os critérios gráficos poderão ser insuficientes para determinar um conjunto de variáveis para controle de confundimento¹⁴. No entanto, mesmo em tais gráficos pode-se, às vezes, concluir que o

¹⁴ Note que mesmo em diagramas simples o critério da porta da frente pode ser insuficiente. Por exemplo, quando não existem (no gráfico) variáveis intervenientes (mensuradas) entre a exposição e desfecho. Abordagens alternativas têm sido propostas utilizando critérios de identificabilidade mais “fracos” (Glynn

efeito de uma exposição é identificável. Um método geral para identificar conjuntos suficientes para ajuste estatístico foi desenvolvido por Tian & Pearl (2002) e Tian (2002), baseado numa estrutura gráfica conhecida como componente- c (c -component). Mais recentemente um algoritmo completo para lidar com todas essas situações foi apresentado por Shpitser & Pearl (2008).

Outra questão que pode ser respondida pelo componente- c é a necessidade de determinar se dois conjuntos candidatos para ajuste possuem o mesmo potencial de redução de viés (Pearl & Paz, 2010). Para o gráfico apresentado na figura 4, com a aplicação do critério da porta de trás, obtém-se dois conjuntos mínimos suficientes para o ajuste estatístico ($S_{m_1} = \{\text{idade, renda e ocupação}\}$ e $S_{m_2} = \{\text{idade, sexo, renda e escolaridade}\}$). Se a estrutura causal representada no diagrama está correta, então todos os dois conjuntos de covariáveis implicam a mesma redução do viés de confusão (Pearl, 2000). No entanto, outros aspectos como dimensionalidade, erros de mensuração e variabilidade da amostra são passíveis de influenciar a estimativa de efeito (Pearl & Paz, 2010). Portanto, a escolha entre esses conjuntos deve pautar-se nesses diferentes aspectos. Contudo, a natureza não paramétrica dos diagramas causais implica que alguns desses fatores não possam ser facilmente considerados pela teoria gráfica básica.

Com base nas formalizações teóricas apresentadas por Pearl & Paz (2010), abordagens alternativas para seleção de variáveis para ajuste têm sido propostas utilizando a combinação de diagramas causais e procedimentos estatísticos tradicionais, como técnicas de seleção automática de variáveis (Evans et al, 2012; Weng et al, 2009).

4.6 Implicações estatísticas de um diagrama causal

O conjunto de pressupostos representados em um diagrama causal implica, muitas vezes, em restrições sobre as relações estatísticas dos dados coletados. Em estudos observacionais, essas restrições, expressas como relações de independência condicional,

& Kashin, 2013). Novas aplicações com diagramas causais valorados, desenvolvidas por VanderWeele et al (2008), permitem determinar, em certos casos, a direção do viés quando o controle para fatores de confusão é inadequado. Além disso, na ausência de indentificabilidade, pode-se, às vezes, calcular intervalos (limites) para uma estimativa de efeito (Pearl, 2000, p. 258-81).

são as únicas formas sobre a qual um determinado modelo pode ser testado ou falsificado (Pearl, 2000, p.141).

Como destacado anteriormente, a presença de uma seta entre duas variáveis indica apenas a possibilidade de uma ligação causal, e a magnitude do efeito deve ser determinada a partir dos dados. Além disso, as dependências causais codificadas no diagrama não implicam necessariamente em associações estatísticas entre variáveis. Por exemplo, se X influencia Y por meio de dois caminhos que resultam em efeitos de mesma magnitude e direção opostas, então X e Y são estatisticamente independentes, apesar da dependência causal entre essas variáveis.

Deste modo, para definir as associações estatísticas por meio dos critérios de *d*-separação é necessário assumir que tais independências (instáveis) não ocorrem nos dados. Ou seja, assumir que as independências estatísticas observadas resultam da estrutura do gráfico (Pearl, 2000, p. 49). Contudo, a validade dessa hipótese de estabilidade (*stability* ou *faithfulness*) ainda é um tema controverso (Spirtes et al., 2000, p. 68; Pearl, 2000, p. 63; Freedman, 1997).

Por outro lado, a ausência de ligações (setas) entre as variáveis indica que não há efeito causal, isto é, que a hipótese nula se sustenta. Mais especificamente, como descrito em Greenland (2010), para cada par de vértices (X e Y) representado no gráfico assume-se um conjunto de hipóteses nulas que inclui:

- 1) Ausência de causas em comuns entre X e Y não representadas no DAG;
- 2) Ausência de associação induzida entre X e Y devido ao condicionamento por um efeito em comum não representado no DAG;
- 3) Se X e Y não são adjacentes (nem $X \rightarrow Y$ ou $X \leftarrow Y$), então não há efeito causal direto entre essas variáveis.

Nenhum desses pressupostos (causais) podem ser testados isoladamente por meio dos dados estatísticos. No entanto, em muitos casos, o conjunto de todos os pressupostos representados em um diagrama causal pode ter implicações testáveis.

A tabela 1 apresenta as relações de independência condicional definidas a partir da estrutura do diagrama da figura 4, por meio dos critérios de *d*-separação. Em seguida, essas relações estatísticas podem ser avaliadas pelo uso de alguma classe de teste de independência condicional¹⁵(Spirtes et al, 2000).

¹⁵ Considerando apenas variáveis contínuas com relações lineares e distribuição normal, essas implicações podem ser traduzidas como correlações parciais nulas e estimadas, por exemplo, por meio de

Se as implicações testáveis não são validadas pelos dados, então o gráfico acíclico direcionado não será uma representação precisa dos processos causais que geram os dados¹⁶. Nesse contexto, uma vez que a estrutural causal "correta" não pode ser inferida a partir de informações puramente probabilísticas, o pesquisador deve avaliar cuidadosamente as estratégias de modificação do modelo¹⁷.

No entanto, os diagramas causais apresentados neste trabalho não são modelos realistas para o tema de pesquisa. Muitos temas de investigação exigirão diagramas causais complexos, incluindo um grande número de ligações (setas) e vértices para representar variáveis latentes, erros de mensuração e seleção nas análises - potencialmente influenciada por muitas variáveis no gráfico (Greenland, 2010). Como consequência, a validação prévia desses modelos pode se tornar difícil.

A ausência de suporte empírico para as hipóteses representadas em um diagrama implica, muitas vezes, na necessidade de "relaxamento" dos pressupostos causais. Uma vez que as relações de independência condicional são induzidas pelas ligações ausentes, modelos causais representados por gráficos completos, isto é, gráficos em que todos os vértices são adjacentes, não estarão sujeitos a falsificação empírica (Pearl, 1995).

Além disso, as implicações testáveis do modelo referem-se apenas às variáveis que foram observadas no estudo. Nesse sentido, modelos causais distintos, com relação às variáveis latentes, podem implicar o mesmo conjunto de relações de independência condicional entre as variáveis observadas (Verma e Pearl, 1991). Nesses casos, pode ser necessária a utilização de estratégias alternativas para validação de modelos (Tian & Pearl, 2002).

No entanto, mesmo que a necessidade de "relaxamento" dos pressupostos causais possa comprometer a identificabilidade dos parâmetros, esses modelos podem ainda gerar conclusões úteis. Por exemplo, quando o controle para fatores de confusão é

modelos de regressão. Diferentes métodos têm sido propostos para lidar com situações com grande número de variáveis, com variáveis discretas e contínuas e variáveis cuja distribuição é desconhecida ou não linear (Spirtes et al, 2001; Tianjiao, 2000). Spirtes et al (2001) apresenta uma revisão sobre alguns testes de independência condicional. Críticas sobre as técnicas tradicionais de validação de modelos são apresentadas em Pearl (2000, p.141-149) e Bollen & Pearl (2013).

¹⁶ Ressalta-se que o oposto não implica em validade dos pressupostos causais.

¹⁷ Além das questões relacionadas aos testes de hipóteses, em especial, a possibilidade de erros do tipo I e tipo II, deve-se considerar que um conjunto de relações de independência condicional são consistentes com múltiplos gráficos.

inadequado, resultados qualitativos, como a direção do viés, podem ser obtidos, em certos casos, por meio de diagramas causais valorados (VanderWeele et al, 2008).

Bareinboim & Pearl (2012) demonstram algumas situações em que o conhecimento qualitativo sobre o mecanismo de seleção, em conjunto com a utilização de variáveis instrumentais podem ser suficientes para o controle do viés de seleção. Outras técnicas, como o *inverse probability weighting* (IPW) e os métodos de *g-estimation* (Robins, 1987; 2000) também têm sido indicadas, por alguns autores (Hernán et al., 2004), para ajustar o viés de seleção e de confusão em situações em que o uso de técnicas tradicionais pode levar a conclusões inadequadas.

Na presença de múltiplos vieses, outras estratégias quantitativas podem ser adotadas. Greenland (2005) apresenta uma revisão sobre diferentes técnicas para modelagem de viés na análise de estudos observacionais.

Tabela 1. Relações de independência condicional implícitas no diagrama causal da figura 4.

Implicações testáveis
Estresse no trabalho \perp cor da pele idade, renda, tipo de trabalho
Obesidade \perp cor da pele escolaridade, estresse no trabalho, idade, renda, sexo
Obesidade \perp cor da pele escolaridade, idade, renda, sexo, ocupação
Ocupação \perp cor da pele escolaridade, sexo
Estresse no trabalho \perp escolaridade idade, renda, ocupação
Estresse no trabalho \perp sexo idade, renda, ocupação
Renda \perp idade cor da pele, escolaridade, sexo
Obesidade \perp ocupação escolaridade, estresse no trabalho, idade, renda, sexo
Ocupação \perp idade escolaridade, sexo

CONCLUSÃO

A análise causal em estudos observacionais requer, ao menos, duas fontes de informação: dados estatísticos e pressupostos causais. Nesse contexto, a principal contribuição da teoria dos diagramas causais é oferecer uma nova linguagem para a comunicação desses pressupostos e permitir caracterizar o que pode e não pode ser apreendido, dado o conjunto de premissas escolhidas.

No entanto, as limitações práticas relacionadas ao que pode ser observado e ao conhecimento científico disponível impõem algumas dificuldades para a construção e a utilização desses modelos.

Algumas dessas dificuldades podem ser minimizadas por meio de estratégias adotadas durante a fase de planejamento do estudo. Nesta fase, o exercício de construção de modelos causais plausíveis bem como a reflexão cuidadosa sobre hipóteses alternativas permitirá, por exemplo, identificar mais facilmente os dados estatísticos necessários para responder uma determinada pergunta de pesquisa, assim como o desenho de estudo mais apropriado. A construção desses modelos pode ser vista como um processo circular, pois a medida que algumas hipóteses são falsificadas e novas evidências são obtidas essas informações podem ser combinadas para construir e atualizar os modelos causais.

Além disso, a utilização desses diagramas na comunicação dos resultados permite que modelos concorrentes possam ser comparados, facilitando a identificação de possíveis explicações para resultados inconsistentes encontrados na literatura. No entanto, como estruturas causais diferentes nem sempre resultam em conclusões distintas sobre confundimento, a comparação entre diagramas causais pode facilitar a identificação de outras possíveis fontes de viés e incerteza na interpretação dos resultados do estudo. Neste contexto, ressalta-se que comunicação não transparente de qualquer incerteza sobre os modelos adotados pode contribuir para subestimação da incerteza e para uma falsa percepção de estabilidade do modelo, assim como, pode impedir ou limitar a sua consideração pela comunidade científica.

Por fim, ressalta-se que independente da abordagem utilizada, a inferência causal em estudos observacionais quase sempre será um exercício desafiador e a

identificabilidade de um parâmetro causal sempre dependerá da validade do modelo considerado.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Márcia Guimarães de Mello. **Pressão no trabalho: estresse no trabalho e hipertensão arterial em mulheres no Estudo Pró-Saúde**. Tese de doutorado. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2004.
- BALKE, Alexander; PEARL, Judea. Counterfactual probabilities: Computational methods, bounds and applications. In: **Proceedings of the Tenth international conference on Uncertainty in artificial intelligence**. Morgan Kaufmann Publishers Inc., 1994a. p. 46-54
- BAREINBOIM, Elias; PEARL, Judea. Controlling Selection Bias in Causal Inference. In: **Proceedings of the 25th AAAI Conference on Artificial Intelligence**, San Francisco, pp. 247–254, 2011.
- BOLLEN, Kenneth A.; PEARL, Judea. Eight myths about causality and structural equation models. In: **Handbook of causal analysis for social research**. Springer Netherlands, p. 301-328, 2013.
- BREITLING, Lutz Philipp. dagR: a suite of R functions for directed acyclic graphs. **Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 586-587, 2010.
- CARTWRIGHT, Nancy. Marks and probabilities: Two ways to find causal structure. In: **Scientific philosophy: Origins and developments**. Springer Netherlands, p. 113-119, 1993.
- CARTWRIGHT, Nancy. **Hunting causes and using them**. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- CHOI, BongKyoo et al. Sedentary work, low physical job demand, and obesity in US workers. **American journal of industrial medicine**, v. 53, n. 11, p. 1088-1101, 2010.
- DALLMAN, Mary F. et al. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 20, p. 11696-11701, 2003
- DALLMAN, Mary F. et al. Minireview: glucocorticoids—food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. **Endocrinology**, v. 145, n. 6, p. 2633-2638, 2004.
- DAWID, A. Philip. Beware of the DAG!. **Journal of Machine Learning Research- Proceedings Track**, v. 6, p. 59-86, 2010.
- EINSTEIN, Albert; PODOLSKY, Boris; ROSEN, Nathan. Can quantum-mechanical description of physical reality be considered complete?. **Physical review**, v. 47, n. 10, p. 777, 1935.

EVANS, David et al. Combining directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure as a novel approach to adjustment-variable selection in epidemiology. **BMC medical research methodology**, v. 12, n. 1, p. 156, 2012.

FLEISCHER, N. L.; ROUX, AV Diez. Using directed acyclic graphs to guide analyses of neighbourhood health effects: an introduction. **Journal of epidemiology and community health**, v. 62, n. 9, p. 842-846, 2008.

FREEDMAN, David. From association to causation via regression. **Advances in applied mathematics**, v. 18, n. 1, p. 59-110, 1997.

GALLES, David; PEARL, Judea. An axiomatic characterization of causal counterfactuals. **Foundations of Science**, v. 3, n. 1, p. 151-182, 1998.

GLYMOUR, Clark N. **The mind's arrows: Bayes nets and graphical causal models in psychology**. MIT press, 2001.

GLYMOUR, M. M.; GREENLAND, S. Causal Diagrams. In: **Modern Epidemiology**, Volume 3, Rothman KJ, Greenland S. (Ed.) Philadelphia: Lippencott-Raven Publishers;183-209, 2008.

GLYNN, Adam; KASHIN, Konstantin. **Front-door Versus Back-door Adjustment with Unmeasured Confounding: Bias Formulas for Front-door and Hybrid Adjustments**. Disponível em: <<http://scholar.harvard.edu/files/aglynn/files/frontdoor.pdf>.> Acesso em 30 jan. 2014.

GREENLAND, Sander. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. **International Journal of Epidemiology**, v. 29, n. 4, p. 722-729, 2000.

GREENLAND, Sander. Overthrowing the tyranny of null hypotheses hidden in causal diagrams. In: **Heuristics, probability and causality: A tribute to Judea Pearl**, p. 365-382, 2010.

GREENLAND, Sander; MORGENSTERN, Hal. Confounding in health research. **Annual review of public health**, v. 22, n. 1, p. 189-212, 2001.

GREENLAND, Sander; PEARL, Judea. Causal diagrams. In: **International Encyclopedia of Statistical Sciences**, Ed. M. Lovric. New York: Springer, 2010.

GREENLAND, Sander; PEARL, Judea; ROBINS, James M. Causal diagrams for epidemiologic research. **Epidemiology**, v. 10, n. 1, p. 37-48, 1999

GREENLAND, Sander; ROBINS, James M. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding. **International journal of epidemiology**, v. 15, n. 3, p. 413-419, 1986.

GREENLAND, Sander; ROBINS, James M. Identifiability, exchangeability and confounding revisited. **Epidemiologic Perspectives & Innovations**, v. 6, n. 1, p. 4, 2009.

GREENLAND, Sander. Multiple-bias modelling for analysis of observational data. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 168, n. 2, p. 267-306, 2005.

HAUSMAN, Daniel M.; WOODWARD, James. Independence, invariance and the causal Markov condition. **The British journal for the philosophy of science**, v. 50, n. 4, p. 521-583, 1999.

HERNÁN, Miguel A. et al. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. **American journal of epidemiology**, v. 155, n. 2, p. 176-184, 2002.

HERNÁN, Miguel A.; COLE, Stephen R. Invited commentary: Causal diagrams and measurement bias. **American Journal of Epidemiology**, v. 170, n. 8, p. 959-962, 2009.

HERNÁN, Miguel A.; HERNANDEZ-DIAZ, Sonia; ROBINS, James M. A structural approach to selection bias. **Epidemiology**, v. 15, n. 5, p. 615-625, 2004.

HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream?. **Epidemiology**, v. 17, n. 4, p. 360-372, 2006.

HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. **Causal Inference**. New York: Chapman and Hall/CRC Press, 2013. Disponível em: <<http://www.hsph.harvard.edu/faculty/miguel-hernan/causal-inference-book/>>. Acesso em 20 jan. 2013

HOLLAND, Paul W. Statistics and causal inference. **Journal of the American statistical Association**, v. 81, n. 396, p. 945-960, 1986.

JORESOG, Karl G. A general method for estimating a linear structural equation system. In: GOLDBERGER, Arthur S; DUNCAN, O. **Structural equation methods in the social sciences**. New York: Seminar Press, 1973.

JÖRESOG, Karl G.; SÖRBOM, Dag. Recent developments in structural equation modeling. **Journal of Marketing Research (JMR)**, v. 19, n. 4, 1982.

KIIVERI, H.; SPEED, T. **Structural analysis of multivariate data: A review**. Sociological Methodology, Leinhardt, S. (ed.). Jossey-Bass, San Francisco, 1982.

KLEINBAUM, David G.; KUPPER, Lawrence L.; MORGENSTERN, Hal. **Epidemiologic research: principles and quantitative methods**. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

KNÜPPEL, Sven; STANG, Andreas. DAG Program: Identifying Minimal Sufficient Adjustment Sets. **Epidemiology**, v. 21, n. 1, p. 159, 2010.

KYONO, Trent Mamoru. **Commentator: A front-end user-interface module for graphical and structural equation modeling**. 2010. Dissertação de mestrado. University of California Los Angeles, USA. Disponível em: <ftp://ftp.cs.ucla.edu/pub/stat_ser/r364.pdf> Acesso em 20 jan. 2014.

LANDSBERGIS, Paul A. et al. Job strain and health behaviors: results of a prospective study. **American journal of Health promotion**, v. 12, n. 4, p. 237-245, 1998.

LUIZ, Ronir Raggio; STRUCHINER, Claudio José. **Inferência Causal em Epidemiologia: o modelo de respostas potenciais**. Editora Fiocruz, 2002.

MIETTINEN, OLLI S.; COOK, E. FRANCIS. Confounding: essence and detection. **American Journal of Epidemiology**, v. 114, n. 4, p. 593-603, 1981.

MORABIA, Alfredo. History of the modern epidemiological concept of confounding. **Journal of epidemiology and community health**, v. 65, n. 4, p. 297-300, 2011.

NEYMAN, Jerzy. On the application of probability theory to agricultural experiment: essay on principles, 1923. Reimpresso em inglês em **Statistical Science**, v. 5, n. 4, p. 465-472, 1990.

NILES, Henry E. Correlation, causation and Wright's theory of "path coefficients". **Genetics**, v. 7, n. 3, p. 258, 1922

NYBERG, Solja T. et al. Job strain in relation to body mass index: pooled analysis of 160 000 adults from 13 cohort studies. **Journal of internal medicine**, v. 272, n. 1, p. 65-73, 2012.

PEARL, Judea. [bayesian analysis in expert systems]: Comment: Graphical models, causality and intervention. **Statistical Science**, v. 8, n. 3, p. 266-269, 1993.

PEARL, Judea. **Bayesian networks: A model of self-activated memory for evidential reasoning**. In Proceedings, Cognitive Science Society, p. 329-34. Greenwich, CT: Ablex. 1985.

PEARL, Judea. Causal diagrams for empirical research. **Biometrika**, v. 82, n. 4, p. 669-688, 1995.

PEARL, Judea. **Causality: models, reasoning and inference**. Cambridge: MIT press, 2000.

PEARL, Judea. On measurement bias in causal inference. In: **Proceedings of the 26th conference on uncertainty and artificial intelligence**, Eds. P. Grunwald & P. Spirtes, Corvallis, WA: AUAI Press, 2010. p. 425–432. Disponível em: http://ftp.cs.ucla.edu/pub/stat_ser/r357.pdf. Acesso em 30 jan. 2014.

PEARL, Judea. **Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference**. Morgan Kaufmann, 1988.

PEARL, Judea. The Causal Mediation Formula—A Guide to the Assessment of Pathways and Mechanisms. **Prevention Science**, v. 13, n. 4, p. 426-436, 2012.

PEARL, Judea; PAZ, Azaria. Confounding Equivalence in Observational Studies (or, when are two measurements equally valuable for effect estimation?). In: **Proceedings of**

- the 26th conference on uncertainty in artificial intelligence.** 2010. p. 433-441. Disponível em <<http://ftp.cs.ucla.edu/pub/statser/r343.pdf>>. Acesso em 2 out. 2013.
- REICHENBACH, Hans. **The direction of time.** Univ of California Press, 1991.
- REICHENBACH, Hans. **The Philosophy of Space and Time.** New York: Dover. 1958.
- ROBINS, James M. Data, design, and background knowledge in etiologic inference. **Epidemiology**, v. 12, n. 3, p. 313-320, 2001.
- ROBINS, James M.; HERNÁN, Miguel A.; BRUMBACK, Babette. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. **Epidemiology**, v. 11, n. 5, p. 550-560, 2000.
- ROBINS, James. A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods. **Journal of chronic diseases**, v. 40, p. 139S-161S, 1987
- ROTHMAN, Kenneth J.; GREENLAND, Sander; LASH, Timothy L. (Ed.). **Modern epidemiology.** Wolters Kluwer Health, 2008.
- RUBIN, Donald B. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. **Journal of educational Psychology**, v. 66, n. 5, p. 688, 1974.
- SALMON, W. **Scientific explanation and the causal structure of the world.** Princeton Univ. Press, Princeton, NJ, 1984.
- SCHEINES, R. An Introduction to Causal Inference. In: MCKIM, Vaughn R.; TURNER, Stephen P. **Causality in crisis?: Statistical methods and the search for causal knowledge in the social sciences.** Univ of Notre Dame Pr, pp. 185-200, 1997.
- SHIPLEY, Bill. **Cause and correlation in biology: a user's guide to path analysis, structural equations and causal inference.** Cambridge University Press, 2002.
- SHPITSER, , Ilya. **Complete Identification Methods for Causal Inference.** Tese de Doutorado. UCLA Cognitive Systems Laboratory, 2008. Disponível em: <ftp.cs.ucla.edu/pub/stat_ser/shpitser-thesis.pdf>. Acesso em 01 out. 2013.
- SHPITSER, Ilya; PEARL, Judea. Complete identification methods for the causal hierarchy. **The Journal of Machine Learning Research**, v. 9, p. 1941-1979, 2008.
- SHRIER, Ian; PLATT, Robert W. Reducing bias through directed acyclic graphs. **BMC Medical Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 70, 2008.
- SILVA, Juliane Silveira Freire da. **Modelagem de Equações Estruturais: Apresentação de uma metodologia.** 2006. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/8628>>. Acesso em 22 out. 2012.

SPIRTEs, Peter. Directed cyclic graphical representations of feedback models. In: **Proceedings of the 11th Conference on uncertainty in artificial intelligence**. Morgan Kaufmann Publishers Inc., p. 491-498, 1995.

SPIRTEs, Peter; GLYMOUR, Clark; SCHEINES, Richard. **Causation, prediction, and search**. The MIT Press, 2000.

SPIRTEs, Peter; MEEK, Christopher; RICHARDSON, Thomas. Causal inference in the presence of latent variables and selection bias. In: **Proceedings of the 11th conference on uncertainty in artificial intelligence**. Morgan Kaufmann Publishers Inc., p. 499-506, 1995.

TEXTOR, Johannes; HARDT, Juliane; KNÜPPEL, Sven. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 745, 2011

TIAN, Jin. **Studies in Causal Reasoning and Learning**. 2002. Tese de Doutorado. University of California Los Angeles, CA 90095-1596, USA. Disponível em: ftp://ftp.cs.ucla.edu/pub/stat_ser/r309.pdf. Acesso em 22 dez. 2013.

TIAN, Jin; PEARL, Judea. On the testable implications of causal models with hidden variables. In: **Proceedings of the 18th conference on uncertainty in artificial intelligence**. Morgan Kaufmann Publishers Inc., p. 519-527, 2002. Disponível em: <ftp://ftp.cs.ucla.edu/pub/statser/R305.pdf> Acesso em 30 jan. 2014.

VANDERWEELE, Tyler J.; HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. Causal directed acyclic graphs and the direction of unmeasured confounding bias. **Epidemiology**, v. 19, n. 5, p. 720-728, 2008.

VERMA, T.; PEARL, Judea. Equivalence and synthesis of causal models. In: **Proceedings of the Sixth annual conference on uncertainty in artificial intelligence**, Vol. 6, p. 220-227, Elsevier Science Publishers, Cambridge, MA, 1991. Disponível em: Acesso em 20 jan. 2013

VERMA, Thomas; PEARL, Judea. **Influence diagrams and d-separation**. Technical Report R-101. UCLA, Computer Science Department, 1988.

WARDLE, Jane et al. Stress and Adiposity: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. **Obesity**, v. 19, n. 4, p. 771-778, 2011.

WENG, Hsin-Yi et al. Methods of covariate selection: directed acyclic graphs and the change-in-estimate procedure. **American journal of epidemiology**, v. 169, n. 10, p. 1182-1190, 2009.

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

WRIGHT, Sewall. The method of path coefficients. **The Annals of Mathematical Statistics**, v. 5, n. 3, p. 161-215, 1934.