

Diagnóstico de Modelos

Revisão Sistemática e Meta-Análise

Marcelo M. Weber & Nicholas A. C. Marino

github.com/nacmarino/maR

Recapitulando

- **Meta-Análise:** "é a análise estatística de uma ampla coleção de resultados de estudos com o propósito de integrar a evidência disponível". (*Glass, 1976*)
- Em uma meta-análise, é essencial calcularmos ou extrairmos uma métrica de tamanho de efeito e também a sua variância, para que o peso de cada estudo seja proporcional à sua precisão.
- Não existe o melhor modelo para a sua meta-análise, mas sim o modelo que descreve melhor seus objetivos e perguntas.
- Documente todas as decisões e escolhas que você fizer durante o processo de seleção de trabalhos, extração de dados, cálculo de effect size e escolha dos modelos.

Rodar um modelo não é ter um modelo

- Existem certos pressupostos que você precisa verificar para saber se o que o modelo promete é de fato real.
 - Distribuição dos resíduos segue distribuição normal;
 - Variância dos resíduos é homogênea entre grupos ou ao longo de um gradiente (válido somente quando incluimos moderadores);
 - Os resultados não estão sendo tendenciados por observações aberrantes.
- Além disso, o modelo de meta-análise possui métricas específicas que devem ser verificadas para determinar:
 - Extensão da heterogeneidade entre observações;
 - Extensão da heterogeneidade dentro das observações;
 - Heterogeneidade total e heterogeneidade explicada pelo modelo;
 - Heterogeneidade explicada por cada *moderador*;
 - Diferença entre os níveis do mesmo *moderador*.
- O que vale para modelos de ANOVA, Regressão, e etc, valem e funcionam de forma semelhante aqui.

Validação do Modelo

- A promessa do modelo é real ou furada?
- Vamos trabalhar com essa ideia usando um exemplo prático diretamente no R, com os dados que temos trabalhado no **metafor**.

```
library(metafor)
dat <- dat.bcg
dat <- escalc(measure="RR", ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, data=dat.bcg)
modell <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat)
```

Diagnóstico do Modelo

- O output de um modelo de meta-análise: parte a parte.

```
model1
```

```
##
## Random-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.3132 (SE = 0.1664)
## tau (square root of estimated tau^2 value):      0.5597
## I^2 (total heterogeneity / total variability):    92.22%
## H^2 (total variability / sampling variability):   12.86
##
## Test for Heterogeneity:
## Q(df = 12) = 152.2330, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
## estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## -0.7145    0.1798   -3.9744   <.0001   -1.0669   -0.3622      ***
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Diagnóstico do Modelo

Estimativas do Modelo

- **Estimate:** é a estimativa do efeito que você está interessado.
- **SE:** é o valor do erro associado à estimativa do efeito (utilizado para os testes de significância e cálculo do intervalo de confiança).
- **zval:** valor do teste estatístico deste termo no modelo.
- **pval:** valor de p para o teste estatístico.
- **CI:** intervalo de confiança inferior (*ci.lb*) e superior (*ci.ub*) da estimativa do efeito.

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
-0.715	0.18	-3.974	0	-1.067	-0.362

Diagnóstico do Modelo

Variância dos Random-Effects

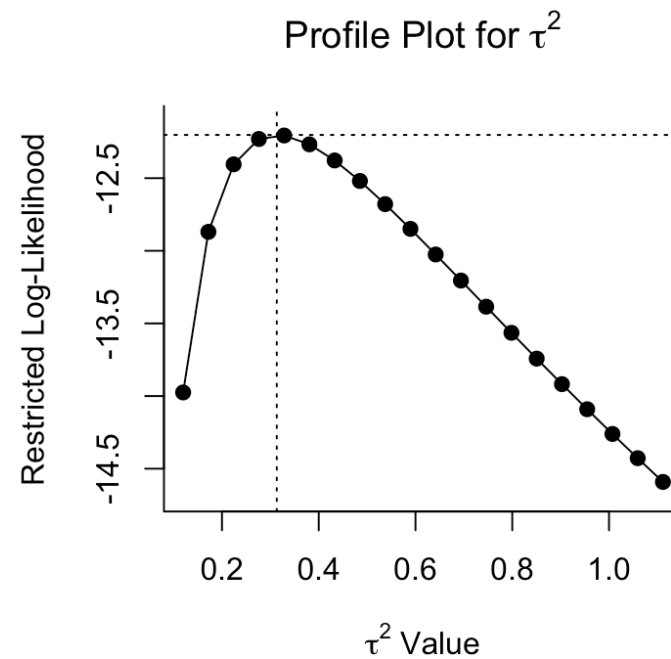
- τ^2 : variância entre estudos (between-study variance) e erro associado à esta estimativa (*se.tau2*).
- τ^2 é estimado por REML, por conta disso, possui um erro associado à ela.

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	tau2	se.tau2
-0.715	0.18	-3.974	0	-1.067	-0.362	0.313	0.166

Diagnóstico do Modelo

Variância dos Random-Effects

- Você pode verificar o ajuste de τ^2 com o log-likelihood usando a função `profile.rma.uni`: deve haver um pico no gráfico.



Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

model1

```
##
## Random-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0.3132 (SE = 0.1664)
## tau (square root of estimated tau^2 value):      0.5597
## I^2 (total heterogeneity / total variability):   92.22%
## H^2 (total variability / sampling variability):  12.86
##
## Test for Heterogeneity:
## Q(df = 12) = 152.2330, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
## estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## -0.7145    0.1798   -3.9744    <.0001   -1.0669   -0.3622      ***
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- Uma estimativa de heterogeneidade na meta-análise é dada pela estatística Q , medida de forma similar à soma dos quadrados em uma ANOVA.
- A heterogeneidade total em um modelo de meta-análise é denotado por Q_{TOTAL} ou Q_T .
- Q_T é a estatística de teste da hipótese nula (H_0) de que todos os estudos formam uma amostra homogênea de uma população com efeito real μ - isto é, *não existe heterogeneidade nos estudos*.
 - Aceita H_0 : não existe heterogeneidade;
 - Rejeita H_0 : existe evidência de heterogeneidade nos estudos.

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- Q_T é testado com base em uma distribuição do χ^2 com $k - 1$ graus de liberdade.
- Importante (mais sobre esses tópicos à seguir):
 - Q_T representa a heterogeneidade oriunda da variabilidade de dentro (within-study variance) dos estudos em um fixed-effects model, e variabilidade oriunda de dentro (within-study variance) e entre (between-study variance) os estudos em um random-effects model.
 - Q_T não deveria ser estatisticamente significativo em um random-effects model, pois toda a heterogeneidade adicional está sendo 'jogada' para a variabilidade entre estudos.

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- No output que estamos trabalhando, o valor de Q não representa o valor de Q_T , mas sim o quanto de que Q é causado por variância dentro dos estudos (Q_E).
- A estatística Q não é comparável entre meta-análises e, por ser uma análise estatística, seu poder depende da quantidade de estudos incluídos.
- Uma alternativa complementar de medida de heterogeneidade é o I^2 , que **quantifica a porcentagem total da heterogeneidade que pode ser atribuído à variabilidade entre estudos.**

$$I^2: \max \left(100 \times \frac{Q_T - (K-1)}{Q_T}, 0 \right)$$

(onde K é o número de estudos/graus de liberdade)

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- Por fim, H^2 é uma outra métrica complementar de heterogeneidade que representa o **quanto cada estudo está contribuindo para a heterogeneidade do modelo**.

$$H^2: \frac{Q_T}{K-1}$$

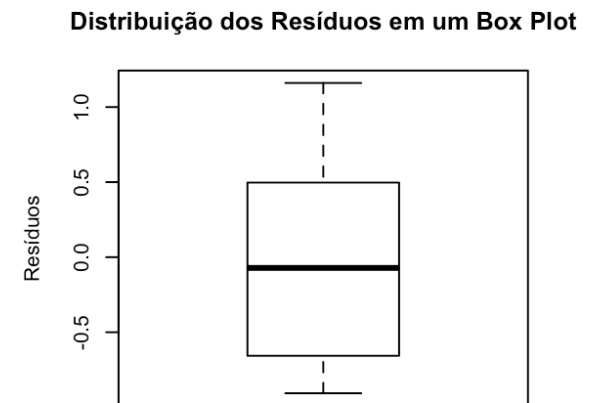
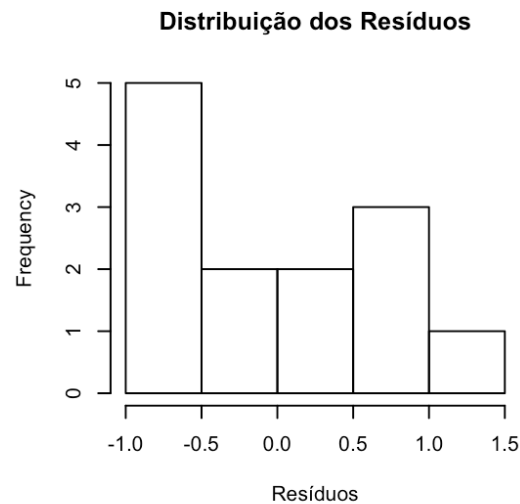
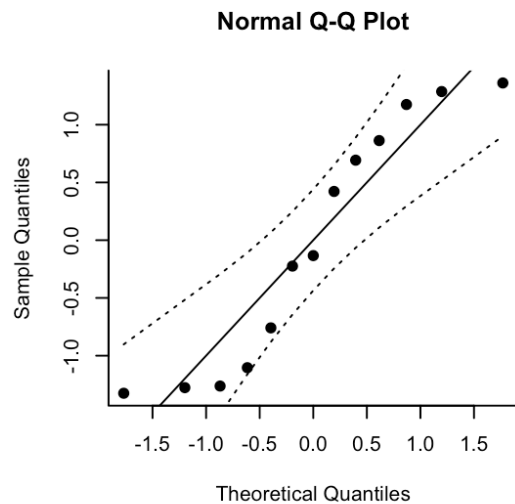
estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	tau2	se.tau2	QE	QEp	I2	H2
-0.715	0.18	-3.974	0	-1.067	-0.362	0.313	0.166	152.233	0	92.221	12.856

Validação do Modelo

Normalidade dos Resíduos

- Método gráfico vs método estatístico.

```
qqnorm.rma.uni(model1)
hist(rstudent.rma.uni(model1)$resid, xlab = "Resíduos", main = "Distribuição dos Resíduos")
boxplot(resid(model1), ylab = "Resíduos", main = "Distribuição dos Resíduos em um Box Plot")
```



Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - **Leave-One-Out:** exclui uma observação por vez, e determina como esta exclusão afeta a estimativa do parâmetro de interesse, bem como o ajuste do modelo.

```
leavelout.rma.uni(model1)
```

ids	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	Q	Qp	tau2	I2	H2
1	-0.707	0.190-3.722	0	-1.079	-0.335	151.583	0	0.336	93.226	14.762	
2	-0.654	0.181-3.620	0	-1.008	-0.300	145.318	0	0.293	92.254	12.910	
3	-0.686	0.186-3.692	0	-1.050	-0.322	150.197	0	0.321	92.935	14.155	
4	-0.628	0.177-3.558	0	-0.975	-0.282	96.563	0	0.263	90.412	10.430	
5	-0.764	0.192-3.984	0	-1.140	-0.388	151.320	0	0.328	92.763	13.819	
6	-0.711	0.200-3.550	0	-1.103	-0.318	128.187	0	0.360	90.912	11.003	
7	-0.655	0.180-3.631	0	-1.009	-0.302	145.830	0	0.293	92.278	12.950	
8	-0.795	0.180-4.418	0	-1.147	-0.442	67.986	0	0.273	87.031	7.711	
9	-0.741	0.197-3.769	0	-1.127	-0.356	152.205	0	0.349	93.213	14.735	
10	-0.653	0.184-3.544	0	-1.014	-0.292	139.827	0	0.299	92.232	12.874	
11	-0.758	0.196-3.871	0	-1.142	-0.374	151.466	0	0.340	91.811	12.211	
12	-0.760	0.182-4.173	0	-1.117	-0.403	150.787	0	0.308	92.678	13.658	
13	-0.778	0.186-4.191	0	-1.141	-0.414	149.788	0	0.304	92.344	13.062	

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - τ^2 : heterogeneidade entre estudos (between-study variance) quando o caso i é excluído.
 - **QE**: heterogeneidade residual quando caso i é excluído (veremos mais sobre QE a seguir).

```
influence.rma.uni(model1)
```

ids	rstudent	dffits	cook.d	cov.r	tau2.del	QE.del	hat	weight	dfbs
1	-0.22	-0.04	0.00	1.12	0.34	151.58	0.05	5.06	-0.04
2	-1.29	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.32	0.06	6.36	-0.35
3	-0.75	-0.16	0.03	1.07	0.32	150.20	0.04	4.44	-0.16
4	-1.45	-0.52	0.23	0.97	0.26	96.56	0.10	9.70	-0.51
5	0.85	0.27	0.08	1.14	0.33	151.32	0.09	8.87	0.27
6	-0.12	-0.02	0.00	1.24	0.36	128.19	0.10	10.10	-0.02
7	-1.30	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.83	0.06	6.03	-0.34
8	1.45	0.48	0.20	1.00	0.27	67.99	0.10	10.19	0.47
9	0.41	0.14	0.02	1.20	0.35	152.21	0.09	8.74	0.14
10	-1.13	-0.35	0.12	1.05	0.30	139.83	0.08	8.37	-0.35
11	0.67	0.23	0.06	1.19	0.34	151.47	0.10	9.93	0.23
12	1.29	0.25	0.06	1.03	0.31	150.79	0.04	3.82	0.25
13	1.19	0.35	0.12	1.07	0.30	149.79	0.08	8.40	0.35

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - **Externally Standardized Residuals:** descreve o quanto o desvio previsto pelo valor em i se afasta daquele que é previsto pelo modelo em sua ausência (resíduo muito grande indica que o caso não se ajusta ao modelo).

```
influence.rma.uni(model1)
```

ids	rstudent	dffits	cook.d	cov.r	tau2.del	QE.del	hat	weight	dfbs
1	-0.22	-0.04	0.00	1.12	0.34	151.58	0.05	5.06	-0.04
2	-1.29	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.32	0.06	6.36	-0.35
3	-0.75	-0.16	0.03	1.07	0.32	150.20	0.04	4.44	-0.16
4	-1.45	-0.52	0.23	0.97	0.26	96.56	0.10	9.70	-0.51
5	0.85	0.27	0.08	1.14	0.33	151.32	0.09	8.87	0.27
6	-0.12	-0.02	0.00	1.24	0.36	128.19	0.10	10.10	-0.02
7	-1.30	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.83	0.06	6.03	-0.34
8	1.45	0.48	0.20	1.00	0.27	67.99	0.10	10.19	0.47
9	0.41	0.14	0.02	1.20	0.35	152.21	0.09	8.74	0.14
10	-1.13	-0.35	0.12	1.05	0.30	139.83	0.08	8.37	-0.35
11	0.67	0.23	0.06	1.19	0.34	151.47	0.10	9.93	0.23
12	1.29	0.25	0.06	1.03	0.31	150.79	0.04	3.82	0.25
13	1.19	0.35	0.12	1.07	0.30	149.79	0.08	8.40	0.35

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - **dffits**: estima quantas unidades de desvio padrão o efeito predito pelo caso i muda após sua exclusão durante o ajuste do modelo (influência nos valores preditos).
 - **dfbetas**: estima quantas unidades de desvio padrão o coeficiente predito muda após a exclusão do caso i (influência nos slopes).

```
influence.rma.uni(model1)
```

ids	rstudent	dffits	cook.d	cov.r	tau2.del	QE.del	hat	weight	dfbs
1	-0.22	-0.04	0.00	1.12	0.34	151.58	0.05	5.06	-0.04
2	-1.29	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.32	0.06	6.36	-0.35
3	-0.75	-0.16	0.03	1.07	0.32	150.20	0.04	4.44	-0.16
4	-1.45	-0.52	0.23	0.97	0.26	96.56	0.10	9.70	-0.51
5	0.85	0.27	0.08	1.14	0.33	151.32	0.09	8.87	0.27
6	-0.12	-0.02	0.00	1.24	0.36	128.19	0.10	10.10	-0.02
7	-1.30	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.83	0.06	6.03	-0.34
8	1.45	0.48	0.20	1.00	0.27	67.99	0.10	10.19	0.47
9	0.41	0.14	0.02	1.20	0.35	152.21	0.09	8.74	0.14
10	-1.13	-0.35	0.12	1.05	0.30	139.83	0.08	8.37	-0.35
11	0.67	0.23	0.06	1.19	0.34	151.47	0.10	9.93	0.23
12	1.29	0.25	0.06	1.03	0.31	150.79	0.04	3.82	0.25
13	1.19	0.35	0.12	1.07	0.30	149.79	0.08	8.40	0.35

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - **Cook's Distance**: dissimilaridade no valores preditos pelos modelo quando a observação i é incluída vs quando ela é excluída.
 - **Hatvalues**: influência de cada caso i na estimativa do parâmetro de interesse.

```
influence.rma.uni(model1)
```

ids	rstudent	dffits	cook.d	cov.r	tau2.del	QE.del	hat	weight	dfbs
1	-0.22	-0.04	0.00	1.12	0.34	151.58	0.05	5.06	-0.04
2	-1.29	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.32	0.06	6.36	-0.35
3	-0.75	-0.16	0.03	1.07	0.32	150.20	0.04	4.44	-0.16
4	-1.45	-0.52	0.23	0.97	0.26	96.56	0.10	9.70	-0.51
5	0.85	0.27	0.08	1.14	0.33	151.32	0.09	8.87	0.27
6	-0.12	-0.02	0.00	1.24	0.36	128.19	0.10	10.10	-0.02
7	-1.30	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.83	0.06	6.03	-0.34
8	1.45	0.48	0.20	1.00	0.27	67.99	0.10	10.19	0.47
9	0.41	0.14	0.02	1.20	0.35	152.21	0.09	8.74	0.14
10	-1.13	-0.35	0.12	1.05	0.30	139.83	0.08	8.37	-0.35
11	0.67	0.23	0.06	1.19	0.34	151.47	0.10	9.93	0.23
12	1.29	0.25	0.06	1.03	0.31	150.79	0.04	3.82	0.25
13	1.19	0.35	0.12	1.07	0.30	149.79	0.08	8.40	0.35

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Diversos métodos disponíveis:
 - **Weights:** peso de cada estudo no modelo (em %) (pouco relevante se você explicitamente determinou os pesos à serem usados).
 - **Covariance Ratio:** efeito do caso i na variância do modelo (valores > 1 indicam que estudo aumenta variância do modelo).

```
influence.rma.uni(model1)
```

ids	rstudent	dffits	cook.d	cov.r	tau2.del	QE.del	hat	weight	dfbs
1	-0.22	-0.04	0.00	1.12	0.34	151.58	0.05	5.06	-0.04
2	-1.29	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.32	0.06	6.36	-0.35
3	-0.75	-0.16	0.03	1.07	0.32	150.20	0.04	4.44	-0.16
4	-1.45	-0.52	0.23	0.97	0.26	96.56	0.10	9.70	-0.51
5	0.85	0.27	0.08	1.14	0.33	151.32	0.09	8.87	0.27
6	-0.12	-0.02	0.00	1.24	0.36	128.19	0.10	10.10	-0.02
7	-1.30	-0.34	0.11	1.01	0.29	145.83	0.06	6.03	-0.34
8	1.45	0.48	0.20	1.00	0.27	67.99	0.10	10.19	0.47
9	0.41	0.14	0.02	1.20	0.35	152.21	0.09	8.74	0.14
10	-1.13	-0.35	0.12	1.05	0.30	139.83	0.08	8.37	-0.35
11	0.67	0.23	0.06	1.19	0.34	151.47	0.10	9.93	0.23
12	1.29	0.25	0.06	1.03	0.31	150.79	0.04	3.82	0.25
13	1.19	0.35	0.12	1.07	0.30	149.79	0.08	8.40	0.35

Validação do Modelo

Influência das Observações

- Algumas diretrizes para considerar estudos influentes (n = graus de liberdade, p = número de coeficientes no modelo, k = número de estudos):
 - $\text{dffits} > 3\sqrt{\frac{p}{k-p}}$
 - $\text{dfbetas} > 1$
 - Cook's Distance corta mais que 50% da área da cauda de uma distribuição χ^2 com n graus de liberdade (existem outros valores para o cut-off: e.g. > 1 , $> \frac{4}{n}$, $> \frac{4}{n-p-1}$, ...);
 - $\text{Hatvalues} > 3\frac{p}{k}$
- Estas diretrizes não são uma receita de bolo, e julgamento crítico dos valores deve ser exercitado.

Diagnóstico do Modelo: Mixed-effects model

```
(model2 <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ ablat))

##
## Mixed-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.0764 (SE = 0.0591)
## tau (square root of estimated tau^2 value):             0.2763
## I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 68.39%
## H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    3.16
## R^2 (amount of heterogeneity accounted for):             75.62%
##
## Test for Residual Heterogeneity:
## QE(df = 11) = 30.7331, p-val = 0.0012
##
## Test of Moderators (coefficient(s) 2):
## QM(df = 1) = 16.3571, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
##           estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## intrcpt      0.2515  0.2491   1.0095   0.3127   -0.2368    0.7397
## ablat       -0.0291  0.0072  -4.0444  <.0001   -0.0432   -0.0150 ***
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Mixed-effects model

Estimativas do Modelo

- Note algumas diferenças no modelo de meta-regressão (mixed-effects model):
 - Você agora recebe um valor para o intercepto e slope do efeito da latitude;
 - Assim como em um regressão, você tem acesso à uma estimativa de R^2 (explicação do modelo);
 - O output agora te dá uma estimativa de QM (ou Q_b , between-study variance) e QE (ou Q_w , within-study variance);

modelo	variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
random-effects model	Estimativa	-0.71	0.18	-3.97	0.00	-1.07	-0.36
mixed-effects model	Intecepto	0.25	0.25	1.01	0.31	-0.24	0.74
mixed-effects model	Latitude	-0.03	0.01	-4.04	0.00	-0.04	-0.01

Mixed-effects model

Estimativas do Modelo

- Todas as estimativas de variabilidade não explicada caíram: τ^2 , I^2 e Q^2 .

tipo	tau2	se.tau2	QM	QMp	QE	QEp	I2	H2
random-effects model	0.31	0.17	NA	NA	152.23	0	92.22	12.86
mixed-effects model	0.08	0.06	16.36	0	30.73	0	68.39	3.16

Mixed-effects model

Testes de Heterogeneidade

- QE está testando a hipótese nula de que não existe heterogeneidade nos estudos - hipótese esta rejeitada no nosso exemplo.
- QM está testando a significância dos *termos no modelo*, e não do modelo todo.

```
anova(model2) # compare com os resultados do output de model2
```

```
##  
## Test of Moderators (coefficient(s) 2):  
## QM(df = 1) = 16.3571, p-val < .0001
```

- A significância do modelo como um todo é dado por:

```
anova(model2, btt = c(1,2)) # o teste fala quais coeficientes estão sendo testados
```

```
##  
## Test of Moderators (coefficient(s) 1,2):  
## QM(df = 2) = 54.6601, p-val < .0001
```

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

```
(model3 <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ alloc))

##
## Mixed-Effects Model (k = 13; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.3615 (SE = 0.2111)
## tau (square root of estimated tau^2 value):            0.6013
## I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 88.77%
## H^2 (unaccounted variability / sampling variability):   8.91
## R^2 (amount of heterogeneity accounted for):            0.00%
##
## Test for Residual Heterogeneity:
## QE(df = 10) = 132.3676, p-val < .0001
##
## Test of Moderators (coefficient(s) 2,3):
## QM(df = 2) = 1.7675, p-val = 0.4132
##
## Model Results:
##
##              estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## intrcpt          -0.5180  0.4412  -1.1740  0.2404  -1.3827  0.3468
## allocrandom       -0.4478  0.5158  -0.8682  0.3853  -1.4588  0.5632
## allocsystematic    0.0890  0.5600   0.1590  0.8737  -1.0086  1.1867
##
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

- Com moderadores categóricos, QM está medindo a diferença estatístico entre o intercepto e cada um dos níveis do moderador par-a-par:
 - Quem é o intercepto?
 - O que representam estas diferenças então?

variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
Intecepto	-0.518	0.441	-1.174	0.240	-1.383	0.347
Allocation.Random	-0.448	0.516	-0.868	0.385	-1.459	0.563
Allocation.Systematic	0.089	0.560	0.159	0.874	-1.009	1.187

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

```
anova(model3) # testando o efeito apenas de dois níveis do moderador
```

```
##
```

```
## Test of Moderators (coefficient(s) 2,3):
```

```
## QM(df = 2) = 1.7675, p-val = 0.4132
```

```
anova(model3, btt = c(1,2,3)) # testando o efeito do moderador
```

```
##
```

```
## Test of Moderators (coefficient(s) 1,2,3):
```

```
## QM(df = 3) = 15.9842, p-val = 0.0011
```

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

- Existe diferença entre os níveis do moderador, mas esta diferença é mascarada pelo padrão que o `metafor` assume.
- Uma alternativa é remover o intercepto do modelo: se cada nível do moderador é diferente de 0.
- Outra opção é reordenar os níveis do fator, determinando qual você quer que seja considerado com o 'intercepto' (especialmente útil se você tem hipóteses pré-definidas à serem testadas).
- Este problema é menor quando o moderador possui apenas 2 níveis.

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

```
model4 <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ alloc - 1) # removendo o intercepto
```

variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
Allocation.Alternate	-0.518	0.441	-1.174	0.240	-1.383	0.347
Allocation.Random	-0.966	0.267	-3.614	0.000	-1.490	-0.442
Allocation.Systematic	-0.429	0.345	-1.243	0.214	-1.105	0.247

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

- A função `anova` pode ser usada para fazer comparações par-a-par e até mesmo contrastes.

```
anova(model4, L = c(1, -1, 0)) # "Allocation.Alternate" vs "Allocation.Random"
```

```
##
```

```
## Hypothesis:
```

```
## 1: allocalternate - allocrandom = 0
```

```
##
```

```
## Results:
```

```
##      estimate      se   zval   pval
```

```
## 1:    0.4478 0.5158 0.8682 0.3853
```

```
##
```

```
## Test of Hypothesis:
```

```
## QM(df = 1) = 0.7537, p-val = 0.3853
```

Mixed-effects model: Moderadores Categóricos

- A função `anova` pode ser usada para fazer comparações par-a-par e até mesmo contrastes.

```
anova(model4, L = c(1, -2, 1)) # "Allocation.Alternate" + "Allocation.Systematic" vs "Allocation.Random"

##
## Hypothesis:
## 1: allocalternate - 2*allocrandom + allocsystematic = 0
##
## Results:
##      estimate      se   zval   pval
## 1:    0.9847 0.7742 1.2719 0.2034
##
## Test of Hypothesis:
## QM(df = 1) = 1.6178, p-val = 0.2034
```


Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Efeito principal dos dois moderadores.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ alloc + ablat)
```

variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
Intercepto	0.293	0.405	0.724	0.469	-0.501	1.087
Allocation.Random	-0.267	0.350	-0.763	0.445	-0.954	0.419
Allocation.Systematic	0.058	0.380	0.154	0.878	-0.685	0.802
Latitude	-0.027	0.009	-2.965	0.003	-0.045	-0.009

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Efeito principal e interação entre os dois moderadores.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ alloc * ablat)
```

variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
Intercepto	0.021	0.803	0.026	0.979	-1.552	1.594
Allocation.Random	0.007	0.969	0.007	0.994	-1.892	1.906
Allocation.Systematic	0.471	1.271	0.371	0.711	-2.021	2.963
Latitude	-0.018	0.024	-0.766	0.444	-0.065	0.029
Allocation.Random:Latitude	-0.010	0.028	-0.352	0.725	-0.064	0.045
Allocation.Systematic:Latitude	-0.012	0.039	-0.319	0.750	-0.089	0.064

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Moderador categórico conforme modificado pelo contínuo.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dat, mods = ~ alloc : ablat - 1)
```

variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub
Allocation.Alternate:Latitude	-0.018	0.008	-2.370	0.018	-0.033	-0.003
Allocation.Random:Latitude	-0.027	0.005	-5.769	0.000	-0.036	-0.018
Allocation.Systematic:Latitude	-0.017	0.007	-2.446	0.014	-0.031	-0.003

metafor

given the required data (e.g., means, SDs, and group sizes; counts for 2x2 tables; correlations and sample sizes), calculate the desired effect size or outcome measure for the meta-analysis (e.g., raw or standardized mean differences, log odds ratios, log risk ratios, risk differences, r-to-z transformed correlations, ...)

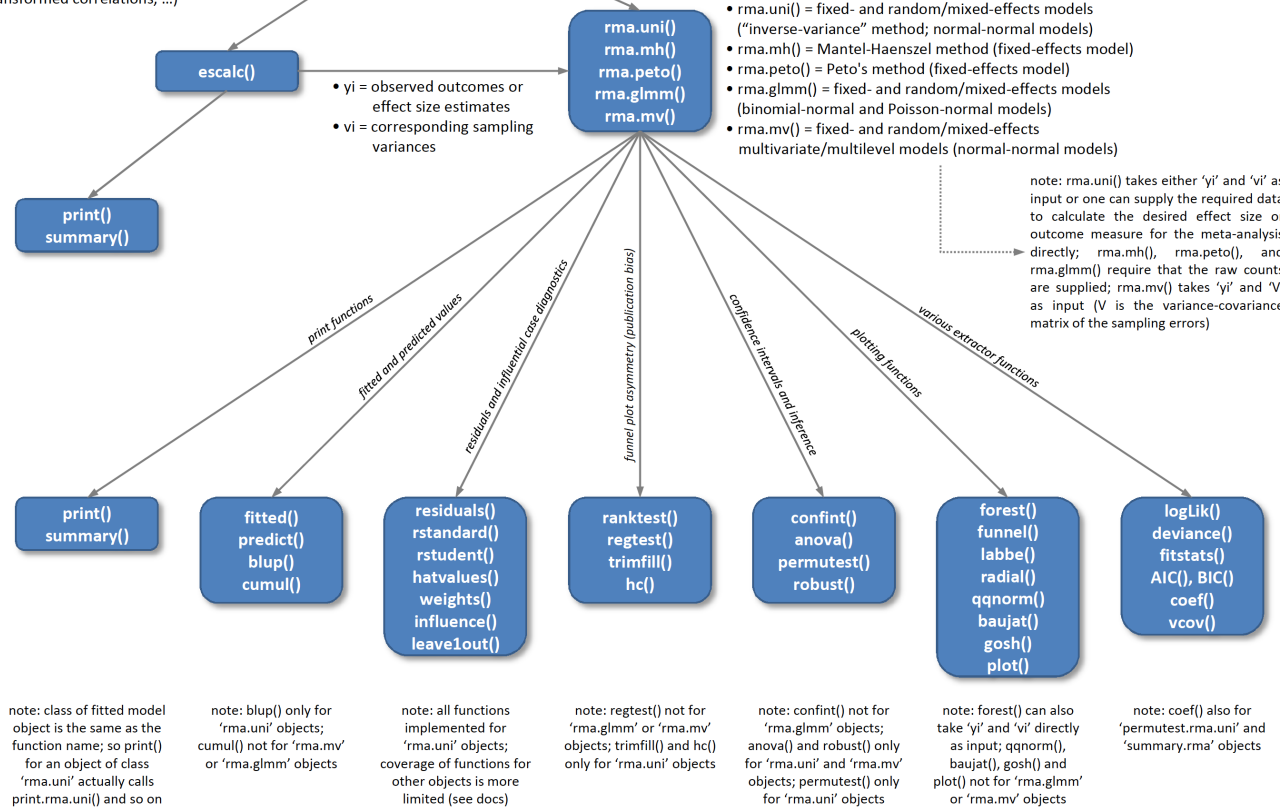
`read.table()`
`read.csv()`
`read.delim()`

functions in the 'util' package to:

- read in data from ASCII file
- see also 'foreign' package for reading in other data formats

An Overview of Functions in the *metafor* Package

last updated: May 15 2016
(not all functions documented)



Resumindo

- Independente do tipo de modelo que você escolher para trabalhar, é essencial que você garanta que o modelo cumpre com o que ele promete.
- Existem diversos testes disponíveis para a validação dos modelos de meta-análise, muitos dos quais são similares aos usados em outros tipos de modelos estatísticos.
- Após validar o modelo, você pode fazer o diagnóstico do mesmo, identificando a fonte de heterogeneidade nele e explorando esta heterogeneidade com moderaadores.
- O `metafor` tem muitas funcionalidades que você pode usar nesta etapa - sugiro que você explore o site do projeto, para se familiarizar com aquilo que será mais importante no seu trabalho.

Literatura Recomendada

1. Adams et al, 1997, Ecology, Resampling tests for meta-analysis of ecological data
2. Nakagawa & Santos, 2012, Evol Ecol, Methodological issues and advances in biological meta-analysis
3. Harrison, 2011, Methods Ecol Evol, Getting started with meta-analysis
4. Rosenberg, 2013, Moment and least-squares based approaches to meta-analytic inference, In: Handbook of meta-analysis in ecology and evolution (Capítulo 9)
5. Viechtbauer, 2010, J Stat Soft, Conducting meta-analyses in R with the metafor package
6. Dúvidas gerais e dicas para o uso do metafor: <http://www.metafor-project.org/doku.php/tips>