

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)
dados <- read.csv(file = "../98 - dados para exemplos/medias.csv")
dados <- escalc(measure = "SMD", mli = media_tratamento, sdli = sd_tratamento, nli = n_tratamento,
               m2i = media_controle, sd2i = sd_controle, n2i = n_controle, data = dados)
modell <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dados)
```

Diagnóstico do Modelo

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

```
model1
```

```
##
## Random-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 1.2288 (SE = 0.5923)
## tau (square root of estimated tau^2 value):      1.1085
## I^2 (total heterogeneity / total variability):    77.20%
## H^2 (total variability / sampling variability):   4.39
##
## Test for Heterogeneity:
## Q(df = 15) = 64.3755, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
## estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## 0.6955  0.3190  2.1800  0.0293  0.0702  1.3208  *
##
## ---
## 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 |
|----------|-------|------|-------|-------|-------|
| 0.695 | 0.319 | 2.18 | 0.029 | 0.07 | 1.321 |

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 |
|----------|-------|------|-------|-------|-------|-------|---------|
| 0.695 | 0.319 | 2.18 | 0.029 | 0.07 | 1.321 | 1.229 | 0.592 |

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- Uma estimativa de heterogeneidade na meta-análise é dada pela estatística Q , medida análoga 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 entre as observações*.
 - $p > 0.05$: Aceita H_0 : não existe heterogeneidade entre as observações;
 - $p \leq 0.05$: Rejeita H_0 : existe evidência de heterogeneidade entre as observações.
- 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.

Diagnóstico do Modelo

Testes de Heterogeneidade

- 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 observações.

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

(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 a total excede a heterogeneidade dentro das observações**, ou ainda, o quanto a heterogeneidade entre observações contribui para o aumento dos intervalos de confiança da estimativa quando comparado aos intervalos de confiança estimados através de um modelo de efeito fixo.

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

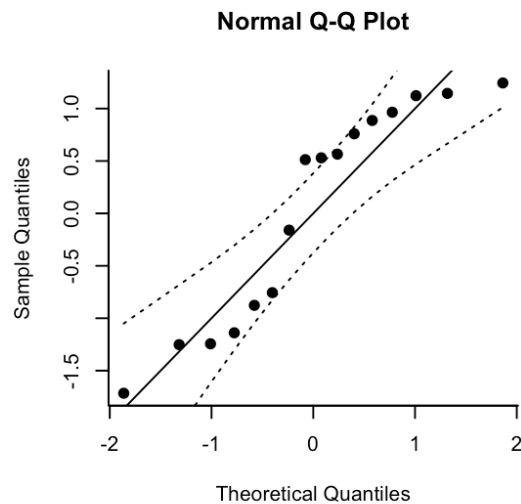
| estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub | tau2 | se.tau2 | QE | QEp | I2 | H2 |
|----------|-------|------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|-----|------|-------|
| 0.695 | 0.319 | 2.18 | 0.029 | 0.07 | 1.321 | 1.229 | 0.592 | 64.375 | 0 | 77.2 | 4.386 |

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")
```



Diagnóstico do Modelo

Mixed-effects models

```
(model2 <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dados, mods = ~ riqueza_tratamento))
```

```
##
## Mixed-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      0.2703 (SE = 0.2407)
## tau (square root of estimated tau^2 value):             0.5199
## I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 42.76%
## H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    1.75
## R^2 (amount of heterogeneity accounted for):            78.00%
##
## Test for Residual Heterogeneity:
## QE(df = 14) = 24.0827, p-val = 0.0448
##
## Test of Moderators (coefficient(s) 2):
## QM(df = 1) = 22.8354, p-val < .0001
##
## Model Results:
##
##               estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## intrcpt          -2.2787  0.6292  -3.6217  0.0003  -3.5118  -1.0455
## riqueza_tratamento  0.4675  0.0978   4.7786 <.0001   0.2758   0.6593
##
## intrcpt          ***
```

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);
- QM pode ser compreendido como a estatística de teste da significância do modelo;
- QE pode ser compreendido como a estatística de teste de heterogeneidade residual - aquilo que não é explicado pelo modelo.

| modelo | variavel | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|----------------------|-------------|----------|------|-------|------|-------|-------|
| random-effects model | Estimativa | 0.70 | 0.32 | 2.18 | 0.03 | 0.07 | 1.32 |
| mixed-effects model | Intecepto | -2.28 | 0.63 | -3.62 | 0.00 | -3.51 | -1.05 |
| mixed-effects model | Diversidade | 0.47 | 0.10 | 4.78 | 0.00 | 0.28 | 0.66 |

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 | 1.23 | 0.59 | NA | NA | 64.38 | 0.00 | 77.20 | 4.39 |
| mixed-effects model | 0.27 | 0.24 | 22.84 | 0 | 24.08 | 0.04 | 42.76 | 1.75 |

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) = 22.8354, 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) = 30.8196, p-val < .0001
```

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos

```
(model3 <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dados, mods = ~ ecossistema))

##
## Mixed-Effects Model (k = 16; tau^2 estimator: REML)
##
## tau^2 (estimated amount of residual heterogeneity):      1.3040 (SE = 0.6424)
## tau (square root of estimated tau^2 value):             1.1419
## I^2 (residual heterogeneity / unaccounted variability): 78.08%
## H^2 (unaccounted variability / sampling variability):    4.56
## R^2 (amount of heterogeneity accounted for):            0.00%
##
## Test for Residual Heterogeneity:
## QE(df = 14) = 63.3586, p-val < .0001
##
## Test of Moderators (coefficient(s) 2):
## QM(df = 1) = 0.3819, p-val = 0.5366
##
## Model Results:
##
##              estimate      se      zval      pval      ci.lb      ci.ub
## intrcpt           0.9015  0.4618   1.9521  0.0509   -0.0036   1.8066
## ecossistemaTerrestre -0.4034  0.6528  -0.6180  0.5366   -1.6828   0.8760
##
## intrcpt           .
```


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 | 0.901 | 0.462 | 1.952 | 0.051 | -0.004 | 1.807 |
| Ecossistema: Terrestre | -0.403 | 0.653 | -0.618 | 0.537 | -1.683 | 0.876 |

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos

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

```
##
```

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

```
## QM(df = 1) = 0.3819, p-val = 0.5366
```

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

```
##
```

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

```
## QM(df = 2) = 4.9766, p-val = 0.0831
```

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

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

| variavel | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|------------------------|----------|-------|-------|-------|--------|-------|
| Ecossistema: Aquatico | 0.901 | 0.462 | 1.952 | 0.051 | -0.004 | 1.807 |
| Ecossistema: Terrestre | 0.498 | 0.461 | 1.080 | 0.280 | -0.406 | 1.402 |

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)) # "Aquatico" vs "Terrestre"
```

```
##  
## Hypothesis:  
## 1: ecossistemaAquatico - ecossistemaTerrestre = 0  
##  
## Results:  
##      estimate      se   zval   pval  
## 1:    0.4034 0.6528 0.6180 0.5366  
##  
## Test of Hypothesis:  
## QM(df = 1) = 0.3819, p-val = 0.5366
```

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Efeito principal dos dois moderadores.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dados, mods = ~ ecossistema + riqueza_tratamento)
```

| variavel | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|------------------------|----------|-------|--------|-------|--------|--------|
| Intercepto | -2.212 | 0.545 | -4.057 | 0.000 | -3.280 | -1.143 |
| Ecossistema: Terrestre | -0.880 | 0.360 | -2.442 | 0.015 | -1.586 | -0.174 |
| Diversidade | 0.527 | 0.089 | 5.938 | 0.000 | 0.353 | 0.701 |

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Efeito principal e interação entre os dois moderadores.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dados, mods = ~ ecossistema * riqueza_tratamento)
```

| variavel | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|--------------------------------------|----------|-------|--------|-------|--------|--------|
| Intercepto | -2.597 | 0.854 | -3.040 | 0.002 | -4.272 | -0.923 |
| Ecossistema: Terrestre | -0.240 | 1.146 | -0.209 | 0.834 | -2.485 | 2.005 |
| Diversidade | 0.598 | 0.149 | 4.005 | 0.000 | 0.305 | 0.890 |
| Ecossistema: Terrestre x Diversidade | -0.110 | 0.186 | -0.589 | 0.556 | -0.474 | 0.255 |

Mixed-effects model

Moderadores Categóricos e Contínuos

- Moderador categórico conforme modificado pelo contínuo.

```
rma(yi = yi, vi = vi, data = dados, mods = ~ ecossistema : riqueza_tratamento - 1)
```

| variavel | estimate | se | zval | pval | ci.lb | ci.ub |
|--|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Efeito da Diversidade em Ecossistemas Aquaticos | 0.186 | 0.065 | 2.854 | 0.004 | 0.058 | 0.313 |
| Efeito da Diversidade em Ecossistemas Terrestres | 0.112 | 0.055 | 2.036 | 0.042 | 0.004 | 0.219 |

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, ...)

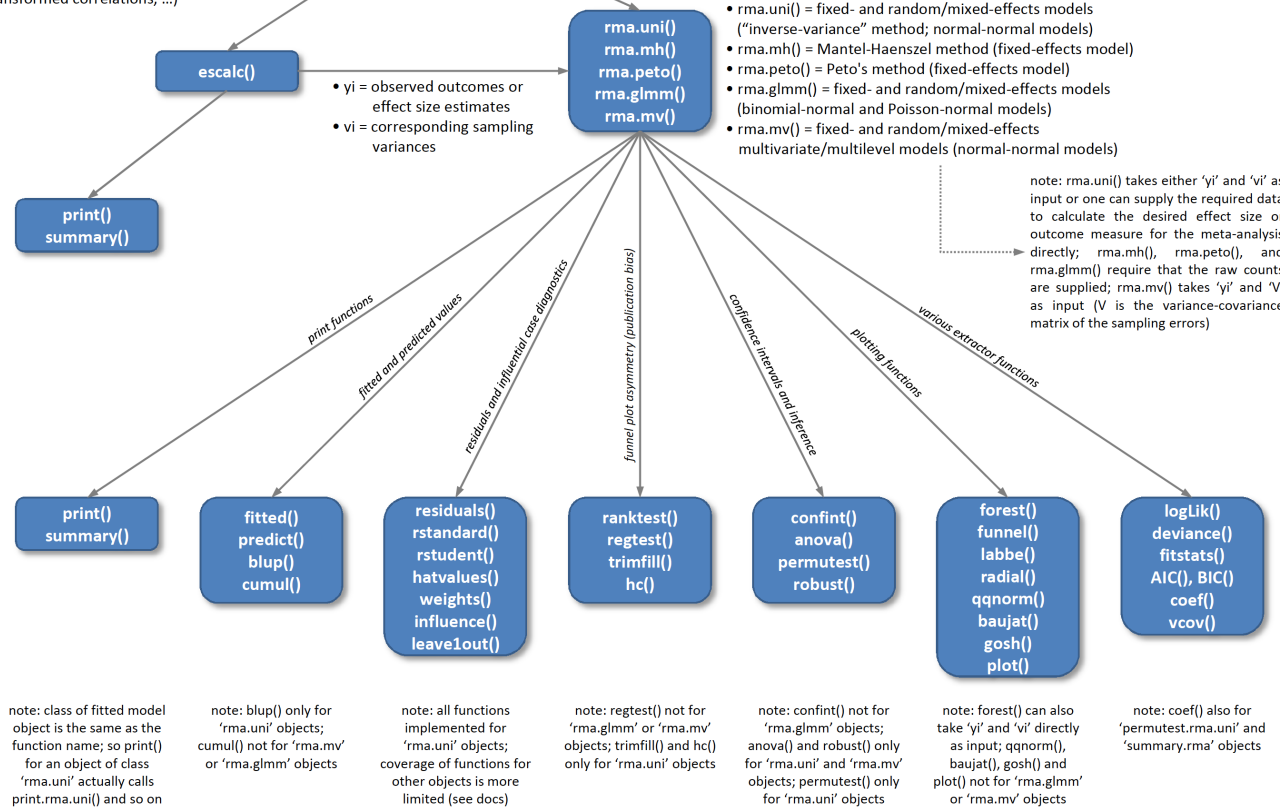
`read.table()`
`read.csv()`
`read.delim()`

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>