

Effect Size

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*)
- É importante determinar a sua pergunta e objetivos com clareza: **P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison, **O**utcome - (**PICO**).
- A extração de dados precisa ser muito bem planejada e o processo muito bem conduzido.
- A qualidade da meta-análise depende do que você coloca nela: *garbage in, garbage out*.

Testes de Significância

- É o método mais utilizado para determinar a significância e importância de um efeito: "a ditadura dos valores de p ".
 - A hipótese nula raramente é realista ou plausível;
 - Dá importância demais à uma única hipótese que pode ser consistente com os dados (quando na verdade, podem existir múltiplas);
 - Trabalha com aceite ou rejeição de uma hipótese, ao invés de sua plausibilidade;
 - Sofre forte influência do tamanho amostral e de dados aberrantes.

Testes de Significância

<u>P-VALUE</u>	<u>INTERPRETATION</u>
0.001	HIGHLY SIGNIFICANT
0.01	
0.02	
0.03	
0.04	SIGNIFICANT
0.049	
0.050	OH CRAP. REDO CALCULATIONS.
0.051	ON THE EDGE OF SIGNIFICANCE
0.06	
0.07	HIGHLY SUGGESTIVE, SIGNIFICANT AT THE $P < 0.10$ LEVEL
0.08	
0.09	
0.099	HEY, LOOK AT THIS INTERESTING SUBGROUP ANALYSIS
≥ 0.1	

Tamanho do Efeito vs Significância do Efeito: perspectiva da relevância de um resultado

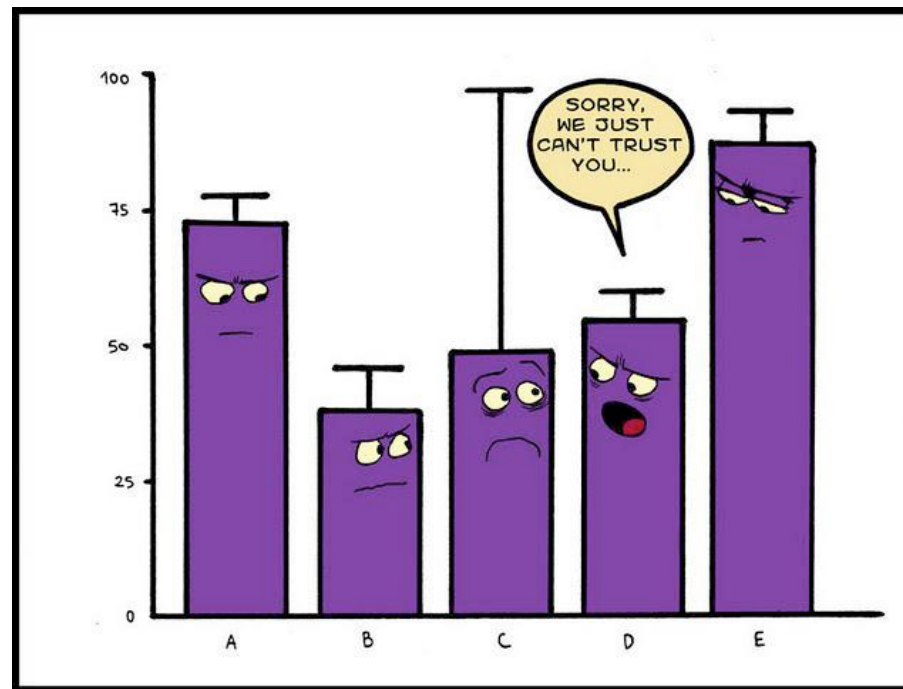
- Você já usa métricas de tamanho do efeito sem saber:
 - Quando você estima o efeito de uma variável em uma regressão;
 - Quando você compara os resultados de diferentes tratamentos;
 - Quando você avalia o efeito de diferentes níveis do mesmo tratamento.
- Em uma meta-análise, o tamanho do efeito é um parâmetro estatístico que pode ser usado para comparar, em uma mesma escala, os resultados de diferentes estudos no qual um efeito de interesse tenha sido medido.
 - Mesma resposta, medida de formas diferentes;
 - Mesma medida, expressa em unidades diferentes.

Intervalos de Confiança

- Interpretado como um envelope dentro do qual um parâmetro de interesse é muito plausível de estar.
 - Se uma população for amostrada n vezes, o parâmetro de interesse vai estar contido no intervalo de confiança de $x\%$ em $z\%$ das amostragens.
 - Combina uma estimativa de uma característica da população em um ponto, com a variabilidade associada à esta estimativa.
- Um teste estatístico não será significativo quando o cálculo de um intervalo de confiança sugerir que o valor do parâmetro de interesse pode ser zero.
- Deveria ser o foco principal ao fazermos qualquer inferência, mas não é:
 - Efeito significativo, mas impreciso: a intenção de votos é de 42 pontos, com um desvio de 41 pontos para mais ou para menos.
 - Efeito significativo, mas muito preciso: a intenção de votos é de 42 pontos, com um desvio de 2 pontos para mais ou para menos.

Pensamento Meta-analítico

- Todo estudo estima o parâmetro correto que descreve a população, mas com precisão diferente.
- Portanto, o valor de cada estudo é dado pelo parâmetro estimado e pela incerteza ao redor dele.



Pensamento Meta-analítico

- Em uma meta-análise precisamos estimar dois parâmetros:
 - A métrica de **effect size** *per se*, que é a medida do tamanho do efeito de interesse.
 - Uma métrica que descreva a incerteza sobre a estimativa do effect size - a **variância**.
- Estes dois parâmetros são necessários para rodarmos qualquer modelo de meta-análise:
 - Métrica de effect size é a variável resposta (como já esperado);
 - O **inverso da variância** é uma medida de **precisão** usado para ponderar cada observação;
 - Observações mais precisas têm mais peso do que as observações com baixa precisão.
- A falta de algum dos dados pode limitar a escolha da métrica de effect size e também o uso adequado dos modelos.

Tipos de Medida

Medidas de tamanho de efeito podem ser postas em dois grupos:

- **Binárias**
 - Qual a proporção de vezes em que a resposta é x ou y : qual a mais provável;
 - Em uma população k , observamos a resposta z tantas vezes;
 - ...
- **Contínuas**
 - Valor médio de a ;
 - Força da relação entre b e c ;
 - ...

Tipos de Medida

Medidas de efeito também podem ser usadas com diferentes objetivos:

- **Determinar a magnitude e/ou direção de um fenômeno**
 - Coeficientes de correlação;
 - Slopes;
 - Valores de média;
 - Predominância de um efeito;
 - ...
- **Comparar grupos**
 - comparação entre médias.

Tipos de Medida

- Em ecologia, a maior parte das meta-análises envolve comparações entre grupos, mas a determinação da magnitude/direção de um fenômeno ecológico também é bastante marcante.
- Para o cálculo de qualquer métrica de effect size e sua variância precisamos:
 1. De uma estimativa de ponto (médias, correlações, slopes);
 2. De uma estimativa de erro (intervalo de confiança, erro padrão, desvio padrão, variância);
 3. De uma estimativa de tamanho da amostra.
- No R, o pacote *metafor* oferece a função `escalc` para o cálculo de diversas métricas de effect size.
 - Você também pode programar suas próprias funções no Excel, no R ou em qualquer outra ferramenta de programação.

Hedge's d

- É um tipo muito comum de métrica em meta-análises na ecologia.
- Principal objetivo é comparar grupos através de suas médias (medida contínua).
- Também conhecido como **Standardized Mean Difference**.
- Estimativa da diferença entre a média de dois grupos (normalmente um tratamento e um controle), padronizado pelo desvio padrão agrupado dos dois grupos e tamanho amostral.
- **Limitação:** para o cálculo do valor de d você precisa de estimativas de média, erro e tamanho da amostra para todos os grupos, caso contrário você não consegue calcular esta métrica de effect size.
- **Vantagem:** pode ser usado com valores de média negativas.

Hedge's d

- O cálculo desta métrica de *effect size* é feito com a fórmula:

$$d = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} J$$

- Onde \bar{Y} é a média de cada um dos grupos, s é o desvio padrão de cada grupo e n é o número de réplicas em cada grupo (1 e 2).
- J é um fator de correção para viés causado por baixa replicagem (o que é muito comum em estudos ecológicos), e é calculado como:

$$J = 1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2 - 2) - 1}$$

Hedge's d

- Uma vez calculada a estimativa do effect size, podemos calcular a variância associada à esta medida:

$$v_d = \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} + \frac{d^2}{2(n_1 + n_2)}$$

- d pode ter qualquer valor entre $-\infty$ e $+\infty$, e segue uma distribuição normal (no geral).
- Note que esta métrica é descrita como diferença em termos de desvio padrão:
 - $|d| \leq 0.2$: efeito fraco;
 - $0.2 > |d| < 0.8$: efeito moderado;
 - $|d| \geq 0.8$: efeito forte.

No R

- Vamos carregar um conjunto de dados e dar uma olhada nele.

```
dados <- read.csv(file = "../98 - dados para exemplos/medias.csv", header = TRUE)
str(dados)
```

```
## 'data.frame':    16 obs. of  11 variables:
## $ estudo          : int  11 3 10 4 6 9 2 11 5 7 ...
## $ autor           : Factor w/ 11 levels "Aline","Ana",...: 11 3 10 4 6 9 2 11 5 7 ...
## $ riqueza_controle : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ riqueza_tratamento: int  3 4 4 5 5 5 5 6 6 7 ...
## $ ecossistema      : Factor w/ 2 levels "Aquatico","Terrestre": 2 1 1 1 2 2 1 1 1 2 ...
## $ media_controle   : num  2.71 2.28 2.69 3.2 3.15 ...
## $ sd_controle      : num  0.336 1.615 0.77 0.655 1.204 ...
## $ n_controle       : int  9 9 9 7 7 7 7 7 7 7 ...
## $ media_tratamento : num  1.34 1.54 1.61 2.11 2.77 ...
## $ sd_tratamento   : num  1.34 2.62 1.77 1.66 2.2 ...
## $ n_tratamento    : int  9 9 9 7 7 7 7 7 7 7 ...
```

No R

- Utilizaremos o pacote `metafor` para realizar todas as tarefas relacionadas à meta-análise.
- Vamos calcular o valor de d para cada estudo neste conjunto de dados com o `escalc`.
- **SMD** especifica o cálculo de d : **Standardized Mean Difference**.
- Incorpora a correção para amostras pequenas.

```
library(metafor)
escalc(measure = "SMD", # opção de métrica do tamanho do efeito
       mli = media_tratamento, sdli = sd_tratamento, nli = n_tratamento, # infos do tratamento
       m2i = media_controle, sd2i = sd_controle, n2i = n_controle, # infos do controle
       data = dados) # conjunto de dados de onde extrair as informações acima
```


No R

- O R vai automaticamente adicionar duas colunas ao conjunto de dados de onde ele extraiu as informações para o calculo do effect size:
 - **yi** representa a medida do tamanho do efeito em cada observação, que, nesse caso, é o valor de *d* (diferença entre médias em unidades de desvio padrão); e,
 - **vi** representa a estimativa da variância da estimativa do tamanho do efeito em cada observação.

##	estudo	autor	riqueza_tratamento	yi	vi
## 1	11	Maria	3	-1.3334	0.2716
## 2	3	Antonio	4	-0.3242	0.2251
## 3	10	Marcos	4	-0.7577	0.2382
## 4	4	Fernanda	5	-0.8046	0.3088
## 5	6	Joao	5	-0.2034	0.2872
## 6	9	Marcia	5	-0.6654	0.3015
## 7	2	Ana	5	1.8936	0.4138
## 8	11	Maria	6	1.6277	0.3803
## 9	5	Francisca	6	1.7914	0.4003
## 10	7	Jose	7	0.5054	0.2948
## 11	8	Lucas	8	1.3836	0.3541
## 12	11	Maria	8	2.1690	0.5294
## 13	1	Aline	9	1.3707	0.4939
## 14	2	Ana	9	1.3479	0.4908
## 15	7	Jose	10	2.4570	0.8773
## 16	11	Maria	10	2.2624	0.8199

Log Response Ratio

- Outro tipo muito comum de métrica em meta-análises na ecologia, que comparar grupos através de suas médias (medida contínua).
- Estimativa da diferença pela razão entre a média de um tratamento e o controle.
- O logarítmo natural é aplicado para normalizar a razão.
- Pode assumir qualquer valor entre $-\infty$ e $+\infty$.
- **Limitação:** não pode ser usado com valores de média negativas.
- **Vantagem:** para o cálculo do valor de LRR você precisa somente de estimativas de média.

$$\ln R = \ln\left(\frac{\bar{Y}_1}{\bar{Y}_2}\right) = \ln \bar{Y}_1 - \ln \bar{Y}_2.$$

$$v_{\ln R} = \frac{s_1^2}{n_1 \bar{Y}_1^2} + \frac{s_2^2}{n_2 \bar{Y}_2^2}.$$

Log Response Ratio

- Lajeunesse (2015) demonstrou que esta formulação do LRR sofre um viés quando tamanho amostral do estudo é pequeno, e pode fornecer estimativas de variância erradas quando a escala dos parâmetros de estudo é próxima a zero (isto é, os valores de média são muito próximos a zero).
- Sugere a utilização de dois outros estimadores para o LRR e sua variância:
 - LRR^{Δ} (baseado no Método Delta);
 - LRR^{Σ} (baseado na regra de Expectativa de Linearidade).

Log Response Ratio

- LRR^Δ fornece estimativas um pouco melhores do que LRR^Σ , mas ambos são pouco eficientes quando valores da média beiram o zero.

$$RR^\Delta = RR + \frac{1}{2} \left[\frac{(SD_T)^2}{N_T \bar{X}_T^2} - \frac{(SD_C)^2}{N_C \bar{X}_C^2} \right] \quad \text{var}(RR^\Delta) = \text{var}(RR) + \frac{1}{2} \left[\frac{(SD_T)^4}{N_T^2 \bar{X}_T^4} + \frac{(SD_C)^4}{N_C^2 \bar{X}_C^4} \right]$$

$$\text{var}(RR^\Sigma) = 2 \times \text{var}(RR)$$

$$RR^\Sigma = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{\bar{X}_T^2 + N_T^{-1} (SD_T)^2}{\bar{X}_C^2 + N_C^{-1} (SD_C)^2} \right] - \ln \left[1 + \text{var}(RR) + \frac{(SD_T)^2 (SD_C)^2}{N_T N_C \bar{X}_T^2 \bar{X}_C^2} \right]$$

No R

- Utilizamos também o `escalc` para calcular o LRR, especificando `ROM` como a medida do tamanho do efeito: **Ratio of Means**.
- O resultado pode ser expresso em %, caso você tire o exponencial do LRR.

```
escalc(measure = "ROM", m1i = media_tratamento, sd1i = sd_tratamento, n1i = n_tratamento,  
       m2i = media_controle, sd2i = sd_controle, n2i = n_controle, data = dados)
```

```
##      estudo      autor riqueza_tratamento      yi      vi  
## 1         11      Maria                3 -0.7009 0.1117  
## 2          3    Antonio                4 -0.3916 0.3743  
## 3         10     Marcos                4 -0.5165 0.1441  
## 4          4   Fernanda                5 -0.4133 0.0936  
## 5          6      Joao                5 -0.1306 0.1115  
## 6          9     Marcia                5 -0.3675 0.0981  
## 7          2       Ana                5  0.5922 0.0151  
## 8         11      Maria                6  0.7044 0.0332  
## 9          5 Francisca                6  1.0501 0.0857  
## 10         7       Jose                7  0.2085 0.0390  
## 11         8      Lucas                8  0.5702 0.0354  
## 12        11      Maria                8  1.1063 0.0714  
## 13         1     Aline                9  0.5692 0.0473  
## 14         2       Ana                9  0.5741 0.0502  
## 15         7      Jose               10  1.4969 0.2425  
## 16        11      Maria               10  1.0664 0.0978
```

Correlação

- É valor numérico que mede o grau de associação entre duas variáveis.
- Para o cálculo desta métrica de effect size você só precisa do coeficiente de correlação e do tamanho amostral.
- Muito cuidado deve ser tomado quando usar esta métrica, pois:
 1. Ela se baseia no pressuposto de linearidade entre as duas variáveis independentes;
 2. Pressupõem que não haja problemas com dados aberrantes na correlação.
- Quando os valores de correlação são muito próximos à -1 ou +1, a distribuição dos dados tende a ficar deslocada. Neste sentido, uma opção é realizar a normalização dos dados é a conversão do valor do coeficiente de correção r para o z score de Fisher.

$$z = \frac{1}{2} \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right), \quad v_z = \frac{1}{n-3}.$$

- Para trazer o valor de z de Fisher de volta para o coeficiente de correção,

No R

- No `escalc`, `COR` especifica o calculo do effect size baseado no valor bruto da correlação, enquanto `ZCOR` o faz baseado no valor do coeficiente de correlção transformado.
- A estimativa da variância não é afetada, uma vez que seu calculo não depende do valor de r .

```
dados <- read.csv(file = "../98 - dados para exemplos/correlacao.csv")
escalc(measure = "ZCOR", ri = r, ni = n, data = dados)
```

##	estudo	autor	riqueza_tratamento	r	n	yi	vi
## 1	11	Maria	3	0.1691	12	0.1707	0.1111
## 2	3	Antonio	4	0.2126	10	0.2159	0.1429
## 3	10	Marcos	4	0.2433	10	0.2483	0.1429
## 4	4	Fernanda	5	0.1981	10	0.2008	0.1429
## 5	6	Joao	5	0.2981	10	0.3074	0.1429
## 6	9	Marcia	5	0.2941	7	0.3030	0.2500
## 7	2	Ana	5	0.3581	10	0.3747	0.1429
## 8	11	Maria	6	0.4120	12	0.4380	0.1111
## 9	5	Francisca	6	0.3436	9	0.3582	0.1667
## 10	7	Jose	7	0.4762	10	0.5181	0.1429
## 11	8	Lucas	8	0.3856	10	0.4066	0.1429
## 12	11	Maria	8	0.3728	10	0.3917	0.1429
## 13	1	Aline	9	0.4021	7	0.4262	0.2500
## 14	2	Ana	9	0.4515	12	0.4866	0.1111
## 15	7	Jose	10	0.5751	8	0.6551	0.2000
## 16	11	Maria	10	0.5347	8	0.5967	0.2000

Slopes

- Outra medida relevante que pode ser usada como *effect size*;
- Mede a taxa de mudança em um variável dependente de acordo com uma variável independente;
- O valor do effect size é o slope em si, e o valor da variância é o valor do erro associado ao slope, elevado ao quadrado (ver Capítulo 6 do livro de Meta-análise para detalhes);
- Muito cuidado deve ser tomado quando usar esta métrica, pois:
 1. Ela se baseia no pressuposto de linearidade;
 2. Pressupõem que não haja problemas com dados aberrantes;
 3. Quando em um contexto de regressão múltipla, valor do *slope* não é o mesmo do quando em uma regressão simples.
- No R (ou qualquer outro programa estatístico), este valor é representado pelo `estimate` em uma análise;

Outras Métricas

- Em essência, qualquer estimativa de um dado efeito pode ser usada para o cálculo do *effect size*;
- Existem diversas outras métricas disponíveis:
 - Odds Ratio: define a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo *vs* em um segundo grupo;
 - Incidence Rate Ratio: razão entre o número de eventos específicos e o número total de eventos em uma população;
 - Estimativas de Padrões: valores que descrevam algum padrão/processo ecológico (emissão de um gás, densidade de plantas em áreas alagadas de um determinado tipo,...).

Um exemplo para estimativas de padrões

- Emissão de gases a partir de diferentes tipos de ecossistemas aquáticos.

```
dados <- read.csv(file = "../98 - dados para exemplos/emissao.csv", header = TRUE)
escalc(measure = "MN", mi = emissao, sdi = desvio, ni = replicas, data = dados)
```

##	estudo	autor	ecossistema	emissao	desvio	replicas	yi	vi
## 1	11	Maria	riacho	283	52.238	13	283.0000	209.9084
## 2	3	Antonio	riacho	292	79.927	26	292.0000	245.7048
## 3	10	Marcos	riacho	280	74.245	18	280.0000	306.2400
## 4	4	Fernanda	riacho	305	41.921	17	305.0000	103.3747
## 5	6	Joao	riacho	300	41.366	22	300.0000	77.7794
## 6	9	Marcia	lagos	772	72.388	22	772.0000	238.1828
## 7	2	Ana	lagos	787	44.128	12	787.0000	162.2734
## 8	11	Maria	lagos	767	65.880	16	767.0000	271.2609
## 9	5	Francisca	lagos	809	49.803	22	809.0000	112.7427
## 10	7	Jose	lagos	800	58.733	23	800.0000	149.9811
## 11	8	Lucas	lagos	804	46.219	20	804.0000	106.8098
## 12	11	Maria	pocas	478	51.971	20	478.0000	135.0492
## 13	1	Aline	pocas	490	67.438	21	490.0000	216.5659
## 14	2	Ana	pocas	474	32.341	21	474.0000	49.8067
## 15	7	Jose	pocas	507	39.897	27	507.0000	58.9545
## 16	11	Maria	pocas	500	70.588	27	500.0000	184.5432

Transformando entre métricas

- Alguns estudos podem não te fornecer os valores de média, coeficientes de correlação, slopes e estimativas de erro de forma direta.
- Uma das opções é realizar conversões baseadas nos dados que estão disponíveis (lista completa no Capítulo 13 do livro de Meta-Análise):
 - t para d
 - r para d (e vice-versa)
 - F para d
 - z para d (e vice-versa)
 - χ^2 para d
 - Slope para r (e vice-versa)
 - t para r
 - F para r
 - z para r (e vice-versa)
 - χ^2 para r
 - t para z

Resumindo

- Em qualquer trabalho que fizemos, é importante considerar tanto o tamanho do efeito do que estamos medindo, quanto a incerteza existente nesta estimativa.
- Este tipo de pensamento é essencial para passarmos uma estatística frequentista baseada em uma única hipótese, para aquela que contempla múltiplas hipóteses igualmente válidas.
- 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.
- Existem vários tipos de métricas de effect size, mas a escolha de qual delas usar depende em grande parte da sua pergunta.
- Alguns métodos específicos existem para lidar para o cálculo de effect size e sua variância quando houverem dados faltantes ou incompletos.

Literatura Recomendada

1. Nakagawa & Cuthill, 2007, Biol Rev, Effect size, confidence interval and statistical significance - a practical guide for biologists
2. Lajeunesse, 2015, Ecology, Bias and correction for the log response ratio in ecological meta-analysis
3. Rosenberg et al, 2013, Effect Sizes: Conventional choices and calculations, In: Handbook of meta-analysis in ecology and evolution (Capítulo 6)
4. Mengersen & Gurevitch, 2013, Using other metrics of effect size in meta-analysis, In: Handbook of meta-analysis in ecology and evolution (Capítulo 7)
5. Lajeunesse, 2013, Recovering missing or partial data from studies: a survey of conversions and imputations for meta-analysis, In: Handbook of meta-analysis in ecology and evolution (Capítulo 13)