

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**.

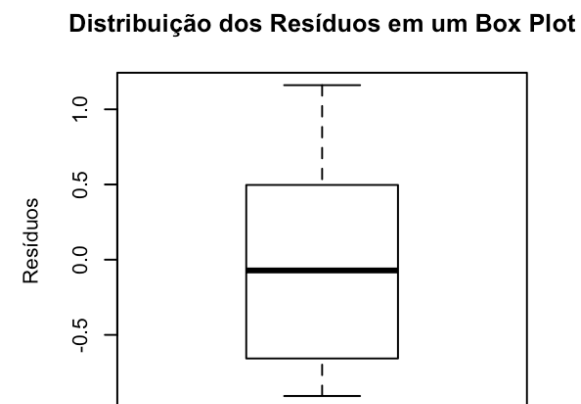
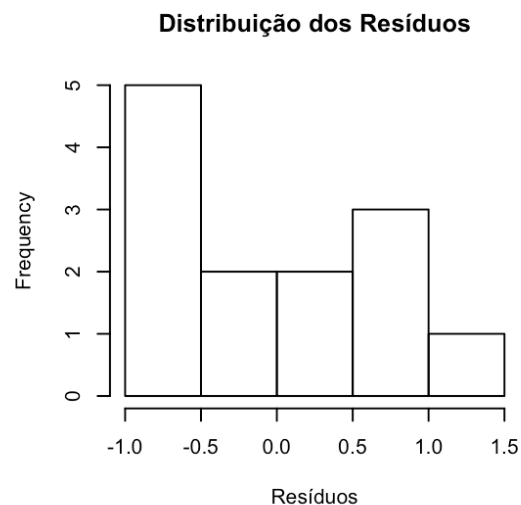
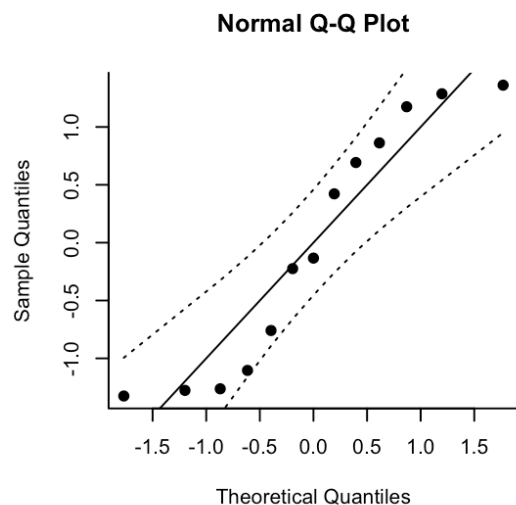
```
library(metafor)
dat <- dat.bcg
dat <- escalc(measure="RR", ai=tpos, bi=tneg, ci=cpos, di=cneg, data=dat.bcg)
modell <- rma(yi = yi, vi = vi, data = dat)
```

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.

```
leave1out.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:
 - **Externally Standardized Residuals:** é o desvio entre o desvio observado para o caso i e aquele predito pelo modelo, após este caso ter sido excluído (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 do predito pelo caso i muda após sua exclusão durante o ajuste do modelo.
 - **dfbetas**: estima quantas unidades de desvio padrão o coeficiente predito muda após a exclusão do caso i .

```
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**: variação na possibilidade de valores que um parâmetro pode assumir, uma vez que o caso i seja excluído.
 - **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

- 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

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

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

-
- **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.

Diagnóstico do Modelo

Variância dos Random-Effects

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

-
- 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.
 - 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

- 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.
- 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 de Q 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)

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

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 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

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

modelo	variavel	estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
random-effects model	Estimativa	-0.715	0.180	-3.974	0.000	-1.067	-0.362	
mixed-effects model	Intecepto	0.251	0.249	1.009	0.313	-0.237	0.740	
mixed-effects model	Latitude	-0.029	0.007	-4.044	0.000	-0.043	-0.015	
tipo	tau2	se.tau2	QM	QMp	QE	QEp	I2	H2
random-effects model	0.313	0.166	NA	NA	152.233	0.000	92.221	12.856
mixed-effects model	0.076	0.059	16.357	0	30.733	0.001	68.393	3.164

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

```
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.

```
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

`escalc()`

- yi = observed outcomes or effect size estimates
- vi = corresponding sampling variances

`print()`
`summary()`

`rma.uni()`
`rma.mh()`
`rma.peto()`
`rma.glmm()`
`rma.mv()`

- `rma.uni()` = fixed- and random/mixed-effects models ("inverse-variance" method; normal-normal models)
- `rma.mh()` = Mantel-Haenszel method (fixed-effects model)
- `rma.peto()` = Peto's method (fixed-effects model)
- `rma.glmm()` = fixed- and random/mixed-effects models (binomial-normal and Poisson-normal models)
- `rma.mv()` = fixed- and random/mixed-effects multivariate/multilevel models (normal-normal models)

An Overview of Functions in the *metafor* Package

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

note: `rma.uni()` takes either 'yi' and 'vi' as input or one can supply the required data to calculate the desired effect size or outcome measure for the meta-analysis directly; `rma.mh()`, `rma.peto()`, and `rma.glmm()` require that the raw counts are supplied; `rma.mv()` takes 'yi' and 'V' as input (V is the variance-covariance matrix of the sampling errors)

print functions

fitted and predicted values

residuals and influential case diagnostics

funnel plot asymmetry (publication bias)

confidence intervals and inference

plotting functions

various extractor functions

`print()`
`summary()`

`fitted()`
`predict()`
`blup()`
`cumul()`

`residuals()`
`rstandard()`
`rstudent()`
`hatvalues()`
`weights()`
`influence()`
`leave1out()`

`ranktest()`
`regtest()`
`trimfill()`
`hc()`

`confint()`
`anova()`
`permutest()`
`robust()`

`forest()`
`funnel()`
`labbe()`
`radial()`
`qqnorm()`
`baujat()`
`gosh()`
`plot()`

`logLik()`
`deviance()`
`fitstats()`
`AIC()`, `BIC()`
`coef()`
`vcov()`

note: class of fitted model object is the same as the function name; so `print()` for an object of class 'rma.uni' actually calls `print.rma.uni()` and so on

note: `blup()` only for 'rma.uni' objects; `cumul()` not for 'rma.mv' or 'rma.glmm' objects

note: all functions implemented for 'rma.uni' objects; coverage of functions for other objects is more limited (see docs)

note: `regtest()` not for 'rma.glmm' or 'rma.mv' objects; `trimfill()` and `hc()` only for 'rma.uni' objects

note: `confint()` not for 'rma.glmm' objects; `anova()` and `robust()` only for 'rma.uni' and 'rma.mv' objects; `permutest()` only for 'rma.uni' objects

note: `forest()` can also take 'yi' and 'vi' directly as input; `qqnorm()`, `baujat()`, `gosh()` and `plot()` not for 'rma.glmm' or 'rma.mv' objects

note: `coef()` also for 'permutest.rma.uni' and 'summary.rma' objects

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>