

Ciência com

Arthur de Sá Ferreira

2023-09-01

Conteúdo

Sobre	5
1 Computação estatística	7
1.1 Por onde começar	7
1.2 Instale R e R Studio	8
2 Unidade de análise	9
2.1 Definição	9
2.2 Pareamento	9
2.3 Medidas únicas ou múltiplas	9
3 Tabulação de dados	13
3.1 Planilhas eletrônicas	13
4 Dados	15
4.1 Dados	15
4.2 Dados perdidos	15
5 Variáveis e fatores	19
5.1 Variáveis	19
5.2 Transformação de variáveis	19
5.3 Dicotomização de variáveis	20
5.4 Fatores	21
6 Distribuições e parâmetros	23
6.1 Distribuições	23
6.2 Parâmetros	23
7 Tabelas e Figuras	25
7.1 Tabelas	25
7.2 Figuras	25

8	Análise exploratória	27
8.1	Análise descritiva	27
9	Análise de regressão	29
9.1	Multivariável vs. Multivariada	29
9.2	Seleção de variáveis	29
10	Delineamento de estudos	31
10.1	Classificação	31
11	Desempenho diagnóstico	33
11.1	Curvas ROC	33
12	Ensaio clínico aleatorizado	35
12.1	Características	35
12.2	Comparação na linha de base	35
12.3	Análises de comparação	36
12.4	Ajuste de covariáveis	36
12.5	Interação	37
13	Meta-análises	39
13.1	Interpretação	39
14	Redação estatística	41
14.1	Diretrizes	41
14.2	Checklists	41
15	Fontes externas	43
15.1	RSS	43
15.2	BMJ	43
15.3	JAMA	43
15.4	AHA/ASA	43
15.5	NPG	43
15.6	Wiley	43
16	Pacotes R	45

Sobre

Página desenvolvida usando **Rmarkdown**

Livro desenvolvido usando **Bookdown**

E-book desenvolvido usando **TinyTeX**

Projeto desenvolvido usando **RStudio**

Capítulo 1

Computação estatística

1.1 Por onde começar

1.1.1 O que são *R scripts*?

- Um **R script** é um arquivo de texto contendo (quase) os mesmos comandos que você digitaria na linha de comando do R. (Quase) refere-se ao fato de que se você estiver usando *sink()* para enviar a saída para um arquivo, você terá que incluir alguns comandos em *print()* para obter a mesma saída da linha de comando (CRAN).

1.1.2 Quais práticas são recomendadas na redação de *R scripts*?

- Use nomes consistentes para as variáveis.¹
- Defina os tipos de variáveis adequadamente no banco de dados.¹
- Defina constantes - isto é, variáveis de valor fixo - ao invés de digitar valores.¹
- Use e cite os pacotes disponíveis para suas análises.¹
- Controle as versões do script.^{1,2}
- Teste o script antes de sua utilização.¹
- Conduza revisão por pares do código durante a redação (digitação em dupla).¹

1.1.3 O que pode ser compartilhado?

- Idealmente, todos os scripts, pacotes/bibliotecas e dados necessários para outros reproduzirem seus dados.²
- Minimamente, partes importantes incluindo implementações de novos algoritmos e dados que permitam reproduzir um resultado importante.²

1.1.4 Como preparar os *R scripts* para compartilhamento?

- Crie links persistentes para versões do seu script.²
- Escolha uma licença apropriada para garantir como outros usarão seus scripts.²
- Providencie a documentação sobre seu script (ex.: arquivos *README*).²
- Compartilhar todos os pacotes relacionados à sua análise.³

📦 O pacote *formatR*⁴ fornece funções para formatar um ou mais scripts. 

📦 O pacote *pkglite*⁵ permite submeter documentos eletrônicos com todos os pacotes necessários. 

1.2 Instale R e R Studio

- R version 4.3.1 (2023-06-16)
- RStudio

Capítulo 2

Unidade de análise

2.1 Definição

2.1.1 O que é uma unidade de análise?

- A unidade de análise de pesquisas na área de saúde geralmente é o indivíduo. Outras possibilidades são instituições em estudos multicêntricos (ex.: hospitais, clínicas) ou estudos publicados em meta-análises (ex.: ensaios clínicos).⁶
- É fundamental identificar corretamente a unidade de análise para evitar inflação do tamanho da amostra (ex.: medidas bilaterais resultando em o dobro de participantes), violações de suposições dos testes de hipótese (ex.: independência entre medidas e/ou unidade de análise) e resultados espúrios em testes de hipótese (ex.: p-valores menores que aqueles observados se a amostra não estivesse inflada).^{6,7}

2.2 Pareamento

2.2.1 O que é pareamento?

- Pareamento significa que para cada participante de um grupo (por exemplo, com alguma condição clínica), existe um (ou mais) participantes (por exemplo, grupo controle) que possui características iguais ou similares relativas a algumas variáveis de interesse.⁸
- As variáveis escolhidas para pareamento devem ter relação com as variáveis de desfecho, mas não são de interesse elas mesmas.⁸
- O ajuste por pareamento deve ser incluído nas análises estatísticas mesmo que as variáveis de pareamento não sejam consideradas prognósticas ou confundidores na amostra estudada.⁸
- A ausência de evidência estatística de diferença entre grupos não é considerada pareamento.⁸

2.3 Medidas únicas ou múltiplas

2.3.1 Como podem ser coletadas as informações da unidade de análise?

- Da unidade de análise podem ser coletadas informações em medidas únicas, repetidas, seriadas ou múltiplas.

2.3.1.1 Medidas únicas

- A medida única da pressão arterial sistólica no braço esquerdo resulta em um valor pontual. O valor pontual será considerado representativo da variável para a unidade de análise (ex.: **120 mmHg** para o participante #9). Medidas únicas obtidas de diferentes unidades de análise podem ser consideradas independentes se observadas outras condições na coleta de dados.

Unidade de análise	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg)
1	118
2	113
3	116
4	110
5	111
6	116
7	120
8	111
9	120
10	112

2.3.1.2 Medidas repetidas

- A medida repetida da pressão arterial no braço esquerdo, resultando em um conjunto de valores pontuais (ex.: **110 mmHg**, **118 mmHg** e **116 mmHg** para o participante #5). As medidas repetidas podem ser tabuladas separadamente, por exemplo para análise da confiabilidade de obtenção dessa medida.

Unidade de análise	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg) #1	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg) #2	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg) #3
1	114	112	112
2	115	120	113
3	115	110	120
4	117	116	114
5	110	118	116
6	110	120	113
7	118	114	117
8	111	112	119
9	120	112	117
10	110	115	115

- As medidas repetidas podem ser agregadas por algum parâmetro — ex.: média, mediana, máximo, mínimo, entre outros —, observando-se a relevância biológica, clínica e/ou metodológica desta escolha. O valor agregado será considerado representativo da variável para a unidade de análise (ex.: média = **115 mmHg** para o participante #5). Medidas agregadas obtidas de diferentes unidades de análise podem ser consideradas independentes se observadas outras condições na coleta de dados.

Unidade de análise	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg) média
1	112.6667
2	116.0000
3	115.0000
4	115.6667
5	114.6667
6	114.3333
7	116.3333
8	114.0000
9	116.3333
10	113.3333

2.3.1.3 Medidas seriadas

- Medidas seriadas são possivelmente relacionadas e, portanto, dependentes na mesma unidade de análise. Por exemplo, a medida seriada da pressão arterial no braço esquerdo, em intervalos tipicamente regulares (ex.: **114 mmHg**, **120 mmHg** e **110 mmHg** em **1 min**, **2 min** e **3 min**, respectivamente, para o participante **#1**).

Unidade de análise	Tempo (min)	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg)
1	1	114
1	2	120
1	3	110
2	1	119
2	2	120
2	3	114
3	1	116
3	2	114
3	3	116
4	1	113

- Medidas seriadas também agregadas por parâmetros — ex.: máximo, mínimo, amplitude — são consideradas representativas da variação temporal ou de uma característica de interesse (ex.: amplitude = **10 mmHg** para o participante **#1**).

Unidade de análise	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg) amplitude
1	10
2	6
3	2
4	6
5	1
6	8
7	9
8	10
9	7
10	5

2.3.1.4 Medidas múltiplas

- A medida de pressão arterial bilateral resulta em um conjunto de valores pontuais (ex.: braço esquerdo = **114 mmHg**, braço direito = **118 mmHg** para o participante #8). Neste caso, ambos os valores pontuais são considerados representativos daquela unidade de análise. Medidas múltiplas também são possivelmente relacionadas e portanto são dependentes na mesma unidade de análise. Medidas múltiplas podem ser obtidas de modo repetido para análise agregada ou seriada.

Unidade de análise	Pressão arterial, braço esquerdo (mmHg)	Pressão arterial, braço direito (mmHg)
1	117	115
2	120	118
3	112	118
4	112	112
5	116	112
6	112	118
7	115	113
8	114	118
9	119	114
10	112	116

Capítulo 3

Tabulação de dados

3.1 Planilhas eletrônicas

3.1.1 Qual a organização de uma tabela de dados?

- Cada variável possui sua própria coluna (vertical).⁹
- Cada observação possui sua própria linha (horizontal).⁹
- Cada valor possui sua própria célula (linha, coluna).⁹

3.1.2 Qual a estrutura básica de uma tabela para análise estatística?

- Use apenas uma planilha para conter todas as informações coletadas. Evite múltiplas abas no mesmo arquivo, assim como múltiplos arquivos quando possível.¹⁰
- Use apenas 1 (uma) linha de cabeçalho para nomear os fatores e variáveis do seu estudo.¹⁰
- Tipicamente, cada linha representa um participante e cada coluna representa uma variável ou fator do estudo. Estudos com medidas repetidas dos participantes podem conter múltiplas linhas para o mesmo participante (repetindo os dados na mesma coluna, conhecido como *formato curto*) ou só uma linha para o participante (repetindo os dados em colunas separadas, conhecido como *formato longo*).¹¹

V1	V2	V3	V4
\$\$X_{1,1}\$\$	\$\$X_{1,2}\$\$	\$\$X_{1,3}\$\$	\$\$X_{1,4}\$\$
\$\$X_{2,1}\$\$	\$\$X_{2,2}\$\$	\$\$X_{2,3}\$\$	\$\$X_{2,4}\$\$
\$\$X_{3,1}\$\$	\$\$X_{3,2}\$\$	\$\$X_{3,3}\$\$	\$\$X_{3,4}\$\$
\$\$X_{4,1}\$\$	\$\$X_{4,2}\$\$	\$\$X_{4,3}\$\$	\$\$X_{4,4}\$\$
\$\$X_{5,1}\$\$	\$\$X_{5,2}\$\$	\$\$X_{5,3}\$\$	\$\$X_{5,4}\$\$

3.1.3 O que usar para organizar tabelas para análise computadorizada?

- Seja consistente em: códigos para as variáveis categóricas; códigos para dados perdidos; nomes das variáveis; identificadores de participantes; nome dos arquivos; formato de datas; uso de caracteres de espaço.^{10,11}
- Use recursos para validação de dados antes e durante a digitação de dados.^{10,11}

🔗 O pacote *data.table*¹² fornece a função *melt* para reorganizar a tabela em diferentes formatos. 🔗

3.1.4 O que *não* usar para organizar tabelas para análise computadorizada?

- Não deixe células em branco: substitua dados perdidos por um código sistemático (ex.: NA [*not available*]).¹⁰
- Não inclua análises estatísticas ou gráficos nas tabelas de dados brutos.¹⁰
- Não utilize cores como informação. Se necessário, crie colunas adicionais - variáveis instrumentais ou auxiliares - para identificar a informação de modo que possa ser analisada.¹⁰
- Não use células mescladas.
- Delete linhas e/ou colunas totalmente em branco (sem unidades de análise e/ou sem variáveis).

✓ Recomendado

ID	Data.Coleta	Estado.Civil	Numero.Filhos
1	02-09-2023	casado	NA
2	03-09-2023	casado	1
3	04-09-2023	casado	NA
4	05-09-2023	solteiro	NA
5	06-09-2023	casado	NA
6	07-09-2023	solteiro	0
7	08-09-2023	solteiro	NA
8	09-09-2023	solteiro	NA
9	10-09-2023	casado	NA
10	11-09-2023	solteiro	NA

✗ Evite

ID	Data de Coleta	Estado Civil	Número de Filhos
1	02-09-2023	casado	NA
2	03-09-2023	Casado	1
3	04-09-2023	 casado	NaN
4	05-09-2023	Solteiro	N/A
5	06-09-2023	 Casado	N.A.
6	07-09-2023	 solteiro	0
7	08-09-2023	solteiro	
8	09-09-2023	Solteiro 	na
9	10-09-2023	 casado	n.a.
10	11-09-2023	 Solteiro 	999

Capítulo 4

Dados

4.1 Dados

4.1.1 O que são dados?

- “Tudo são dados”.¹³

4.2 Dados perdidos

4.2.1 O que são dados perdidos?

- Dados perdidos são dados não coletados de um ou mais participantes, para uma ou mais variáveis.¹⁴

4.2.2 Qual o problema de um estudo ter dados perdidos?

- Uma grande quantidade de dados perdidos pode comprometer a integridade científica do estudo, considerando-se que o tamanho da amostra foi estimado para observar um determinado tamanho de efeito mínimo.¹⁴
- Perda de participantes no estudo por dados perdidos pode reduzir o poder estatístico (erro tipo II).¹⁴
- Não existe solução globalmente satisfatória para o problema de dados perdidos.¹⁴

4.2.3 Quais os mecanismos geradores de dados perdidos?

- Dados perdidos completamente ao acaso (MCAR), em que os dados perdidos estão distribuídos aleatoriamente nos dados da amostra.^{15,16}
- Dados perdidos ao acaso (MAR), em que a probabilidade de ocorrência de dados perdidos é relacionada a outras variáveis medidas.^{15,16}
- Dados perdidos não ao acaso (MNAR), em que a probabilidade da ocorrência de dados perdidos é relacionada com a própria variável.^{15,16}

4.2.4 Como identificar o mecanismo gerador de dados perdidos?

- Por definição, não é possível avaliar se os dados foram perdidos ao acaso (MAR) ou não (MNAR).¹⁵
- Testes t e regressões logísticas podem ser aplicados para identificar relações entre variáveis com e sem dados perdidos, criando um fator de análise ('dado perdido' = 1, 'dado observado' = 0).¹⁵

🔗 O pacote *misty*¹⁷ fornece a função *na.test* para executar o Little's Missing Completely at Random (MCAR) test¹⁸. 🔗

4.2.5 Que estratégias podem ser utilizadas na coleta de dados quando há expectativa de perda amostral?

- Na expectativa de ocorrência de dados perdidos, recomenda-se ampliar o tamanho da amostra com um % correspondente à tal estimativa - embora ainda não corrija potenciais vieses pela perda.¹⁴

4.2.6 Que estratégias podem ser utilizadas na análise de dados quando há dados perdidos?

- Na ocorrência de dados perdidos, a análise mais comum compreende apenas os 'casos completos', com exclusão de participantes com algum dado perdido nas variáveis do estudo. Em casos de grande quantidade de dados perdidos, pode-se perder muito poder estatístico (erro tipo II elevado).¹⁴
- A análise de dados completos é válida quando pode se argumentar que a probabilidade de o participante ter dados completos depende apenas das covariáveis e não dos desfechos.¹⁶
- A análise de dados completos é eficiente quando todos os dados perdidos estão no desfecho, ou quando cada participante com dados perdidos nas covariáveis também possui dados perdidos nos desfechos.¹⁶

🔗 O pacote *stats*¹⁹ fornece a função *complete.cases* para identificar os casos completos - isto é, sem dados perdidos - em um banco de dados. 🔗

- Na ocorrência de dados perdidos, a imputação de dados (substituição por dados simulados plausíveis preditos pelos dados presentes) pode ser uma alternativa para manter o erro tipo II estipulado no plano de análise.¹⁴
- A análise com imputação de dados pode ser útil quando pode-se argumentar que os dados foram perdidos ao acaso (MAR); quando o desfecho foi observado e os dados perdidos estão nas covariáveis; e variáveis auxiliares - preditoras do desfecho e não dos dados perdidos - estão disponíveis.¹⁶
- Em dados longitudinais com um pequeno número de 'ondas' (medidas repetidas) e poucas variáveis, para análise com modelos de regressão univariados, a imputação via especificação condicional completa - também conhecido como imputação multivariada por equações encadeadas (*multivariate imputation by chained equations*, MICE) - é eficiente do ponto de vista computacional e possui acurácia e precisão para estimação de parâmetros.^{15,20}

🔗 Os pacotes *mice*²¹ e *miceadds*²² fornecem funções para imputação de dados 🔗 🔗

4.2.7 Que estratégias podem ser utilizadas na redação de estudos em que há dados perdidos?

- Informar: o número de participantes com dados perdidos; diferenças nas taxas de dados perdidos entre os braços do estudo; os motivos dos dados perdidos; o fluxo de participantes; quaisquer diferenças entre os participantes com e sem dados perdidos; o padrão de ausência (por exemplo, se é aleatória); os métodos para tratamento de dados perdidos das variáveis em análise; os resultados de quaisquer análises de sensibilidade; as implicações dos dados perdidos na interpretação do resultados.²³

Capítulo 5

Variáveis e fatores

5.1 Variáveis

5.1.1 O que são variáveis?

- Variáveis são informações que podem variar entre medidas em diferentes indivíduos ou repetições.²⁴

5.1.2 Como são classificadas as variáveis?

- Quanto à informação: Quantitativa ou qualitativa.²⁵⁻²⁸
- Quanto ao conteúdo: contínua (intervalo ou razão; discreta ou contínua), categórica ordinal (numérica discreta ou nominal) ou categórica nominal (multinomial ou dicotômica).²⁵⁻²⁸
- Quanto à interpretação: dependente (desfecho), independente (preditora, covariável, confundidora, controle), mediadora, moderadora, modificadora ou auxiliar.²⁵⁻²⁸

5.1.3 Por que é importante classificar as variáveis corretamente?

- Identificar corretamente os tipos de variáveis da pesquisa é uma das etapas da escolha dos métodos estatísticos adequados para as análises e representações no texto, tabelas e gráficos.²⁷

5.2 Transformação de variáveis

5.2.1 O que é transformação de variáveis contínuas?

- Transformação significa aplicar uma função matemática à variável medida em sua unidade original.²⁹
- A transformação visa atender aos pressupostos dos modelos estatísticos quanto à distribuição da variável, em geral a distribuição Gaussiana.²⁹

5.2.2 Por que transformar variáveis?

- Muitos procedimentos estatísticos supõem que as variáveis - ou seus termos de erro, mais especificamente - são normalmente distribuídas. A violação dessa suposição pode aumentar suas chances de cometer um erro do tipo I ou II.³⁰
- Mesmo quando se está usando análises consideradas “robustas” para violações dessas suposições ou testes não paramétricos (que não assumem explicitamente termos de erro normalmente distribuídos), atender a essas questões pode melhorar os resultados das análises (por exemplo, Zimmerman, 1995).³⁰

5.2.3 Quais transformações podem ser aplicadas?

- Distribuições com assimetria à direita: raiz quadrada, logaritmo natural, logaritmo base 10, transformação inversa.³⁰
- Distribuições com assimetria à esquerda: reflexão e raiz quadrada, reflexão e logaritmo natural, reflexão e logaritmo base 10, reflexão e transformação inversa.³⁰
- Transformação arco-seno.³⁰
- Transformação de Box-Cox.³¹

🔗 O pacote *MASS*³² fornece a função *box.cox* para executar a transformação de Box-Cox.³¹ 🔗

5.3 Dicotomização de variáveis

5.3.1 É recomendado categorizar ou dicotomizar variáveis contínuas?

- Categorizar variáveis não é necessário para conduzir análises estatísticas. Ao invés de categorizar (ou dicotomizar), priorize as variáveis contínuas.³³⁻³⁵
- Em geral, não existe uma justificativa racional (plausibilidade biológica) para assumir que as categorias artificiais subjacentes existam.³³⁻³⁵
- Dicotomização causa perda de informação e consequentemente à perda de poder estatístico para detectar efeitos.³³
- Dicotomização também classifica indivíduos com valores próximos na variável contínua como indivíduos em pontos opostos e extremos, artificialmente sugerindo que são muito diferentes.³³
- Dicotomização pode diminuir a variabilidade das variáveis.³³
- Dicotomização pode ocultar não-linearidades presentes na variável contínua.³³
- A mediana, embora amplamente utilizada, não é um bom parâmetro para dicotomizar variáveis.³³
- Caso exista um ponto de corte ou limiar verdadeiro que discrimina dois ou mais grupos, identificá-lo ainda pode ser um desafio.³⁶

5.3.2 Quais métodos podem ser usados para dicotomizar variáveis contínuas?

- Em termos de tabelas de contingência 2x2, os seguintes métodos permitem³⁶ a identificação do limiar verdadeiro: Youden,³⁷ Gini Index,³⁸ estatística qui-quadrado,³⁹ risco relativo⁴⁰ e kappa⁴¹.

5.4 Fatores

5.4.1 O que são fatores?

- [REF].

Capítulo 6

Distribuições e parâmetros

6.1 Distribuições

6.1.1 O que são distribuições?

- [REF].

6.2 Parâmetros

6.2.1 O que são parâmetros?

- Parâmetros são informações que definem um modelo teórico, como propriedades de uma coleção de indivíduos.²⁴

6.2.2 Quais são os parâmetros mais comuns?

- Parâmetros de tendência central: média, mediana, moda.⁴²
- Parâmetros de dispersão: variância, desvio-padrão, amplitude, intervalo interquartil, intervalo de confiança.⁴²
- Parâmetros de proporção: frequência absoluta, frequência relativa.⁴²
- Parâmetros de distribuição: assimetria, curtose.⁴²

Capítulo 7

Tabelas e Figuras

7.1 Tabelas

7.1.1 Por que usar tabelas?

- Tabelas complementam o texto (e vice-versa), e podem apresentar os dados de modo mais acessível e informativo.⁴³

7.1.2 Como construir a Tabela 1?

- A Tabela 1 geralmente é utilizada para descrever as características da amostra estudada, possibilitando a análise de ameaças à validade interna e/ou externa ao estudo.⁴⁴
- Inclua na tabela: título ou legenda, uma síntese descritiva (geralmente por meio de parâmetros descritivos), intervalos de confiança e/ou p-valores conforme necessário para adequada interpretação.^{43,45}

🔗 O pacote *table1*⁴⁶ fornece funções para construção da ‘Tabela 1’ 🔗

7.1.3 Como construir a Tabela 2?

- A Tabela 2 pode ser utilizada para apresentar estimativas de múltiplos efeitos ajustados de um mesmo modelo estatístico.⁴⁷

🔗 O pacote *table1*⁴⁶ fornece funções para construção da ‘Tabela 2’ 🔗

7.2 Figuras

7.2.1 O que são figuras?

- Figuras são utilizadas para apresentar dados (geralmente em grande quantidade) de modo mais intuitivo e fácil de compreender.⁴⁸

7.2.2 Como construir uma figura?

- Inclua na figura: título, eixos com respectivas unidades, escalas em intervalos representativos das variáveis, legenda com símbolos, síntese descritiva dos valores e respectiva margem de erro, conforme necessário para adequada interpretação.⁴⁸

📊 Os pacotes *ggplot2*⁴⁹, *plotly*⁵⁰ e *corrplot*⁵¹ fornecem funções para construção de gráficos 

Capítulo 8

Análise exploratória

8.1 Análise descritiva

8.1.1 O que é análise descritiva?

- `.[REF]`

 O pacote *dataExplorer*⁵² fornece a função *create_report* para executar análise exploratória. 

8.1.2 O que são quantis?

- Quantis são pontos de corte que definem a divisão da amostra em grupos de tamanhos iguais. Portanto, não se referem aos grupos em si, mas aos valores que os dividem.⁵³
- Tercis dividem a amostra em 3 grupos tal que 33,3% das observações ficam em cada grupo.⁵³
- Quartis dividem a amostra em 4 grupos tal que 25% das observações ficam em cada grupo.⁵³
- Quintis dividem a amostra em 5 grupos tal que 20% das observações ficam em cada grupo.⁵³
- Decis dividem a amostra em 10 grupos tal que 10% das observações ficam em cada grupo.⁵³
- Centis dividem a amostra em 100 grupos tal que 1% das observações ficam em cada grupo.⁵³

 O pacote *stats*⁵⁴ fornece a função *quantile* para executar análise de percentis. 

Capítulo 9

Análise de regressão

9.1 Multivariável vs. Multivariada

9.1.1 O que são as análises de regressão multivariável e multivariada?

- a análise multivariável consiste em 1 variável dependente e múltiplas variáveis dependentes.⁵⁵
- A análise multivariada consiste em múltiplas variáveis dependentes.⁵⁵

🔗 O pacote *modelsummary*⁵⁶ fornece as funções *modelsummary* e *modelplot* para gerar tabelas e gráficos de coeficientes de regressão. 🔗

9.2 Seleção de variáveis

9.2.1 Correlação bivariada pode ser usada para seleção de variáveis?

- Seleção bivariada de variáveis - isto é, aplicação de testes de correlação em pares de variáveis candidatas e variável de desfecho afim de selecionar quais serão incluídas no modelo multivariável - é um dos erros mais comuns na literatura.^{57,58}
- A seleção bivariada de variáveis torna o modelo mais suscetível a otimismo no ajuste se as variáveis de confundimento não são adequadamente controladas.^{57,58}

9.2.2 O que pode ser feito para reduzir o número de variáveis candidatas a um modelo multivariável?

- Verifique a existência de multicolinearidade entre as variáveis candidatas.⁵⁸
- Em caso de uma proporção baixa entre o número de participantes e de variáveis, use o conhecimento prévio da literatura para selecionar um pequeno conjunto de variáveis candidatas.⁵⁸
- Colapse categorias com contagem nula (células com valor igual a 0) de variáveis candidatas.⁵⁸
- Use simulações de dados para identificar qual(is) variável(is) está(ão) causando problemas de convergência do ajuste do modelo.⁵⁸

Capítulo 10

Delineamento de estudos

10.1 Classificação

10.1.1 Como podem ser classificados os estudos científicos?

- Estudos científicos podem ser classificados em *básicos, observacionais, experimentais, acurácia diagnóstica, propriedades psicométricas, avaliação econômica e revisões de literatura*:^{59–68}
- *Estudos básicos*^{60,65}
 - Genética
 - Celular
 - Experimentos com animais
 - Desenvolvimento de métodos
- *Estudos de simulação computacional*^{66,68}
- *Estudos observacionais*^{60,65}
 - Descritivo
 - * Estudo de caso
 - * Série de casos
 - * Transversal
 - Analítico
 - * Transversal
 - * Caso-Controle
 - Caso-Controle aninhado
 - Caso-Coorte
 - * Coorte prospectiva ou retrospectiva
- *Estudos de acurácia diagnóstica*^{64,67}
 - Transversal
 - Caso-Controle
 - Comparativo
 - Totalmente pareado
 - Parcialmente pareado com subgrupo aleatório

- Parcialmente pareado com subgrupo não aleatório
- Não pareado aleatório
- Não pareado não aleatório

- *Estudos de propriedades psicométricas*^{61,63}

- Validade
- Confiabilidade
- Concordância

- *Estudos quase-experimentais*⁶²

- Quase-aleatorizado controlado
- Estimação de variável instrumental
- Discontinuidade de regressão
- Série temporal interrompida controlada
- Série temporal interrompida
- Diferença

- *Estudos experimentais*^{60,65}

- Fases I a IV
 - * Aleatorizado controlado
 - * Não-aleatorizado controlado
 - * Autocontrolado
 - * Cruzado
 - * Fatorial
- Campo
- Comunitário

- *Estudos de avaliação econômica*⁶⁰

- Análise de custo
- Análise de minimização de custo
- Análise de custo-utilidade
- Análise de custo-efetividade
- Análise de custo-benefício

- *Estudos de revisão*⁵⁹

- Crítica
- Narrativa
- Mapeamento
- Sistemática
- Meta-análise
- Mista
- Visão geral
- Sistemática qualitativa
- Rápida
- Escopo
- Estado-da-arte
- Busca e revisão sistemática
- Sistematizada
- Guarda-chuva

Capítulo 11

Desempenho diagnóstico

11.1 Curvas ROC

11.1.1 Como analisar o desempenho diagnóstico em desfechos com distribuição trimodal na população?

- Limiares duplos podem ser utilizados para análise de desempenho diagnóstico de testes com distribuição trimodal.⁶⁹

Capítulo 12

Ensaio clínico aleatorizado

12.1 Características

12.1.1 Quais são as características dos ensaios clínicos randomizados?

- Quanto à unidade de alocação: *individual* vs. *agrupado*.⁷⁰
- Quanto ao número de braços: *único* vs. *múltiplos*.⁷⁰
- Quanto ao número de centros: *único* vs. *múltiplos*.⁷⁰
- Quanto ao cegamento: *aberto* vs. *simples-cego* vs. *duplo-cego* vs. *tríplo-cego* vs. *quádruplo-cego*.⁷⁰
- Quanto à alocação: *sem sorteio* vs. *estratificada (centro apenas)* vs. *estratificada* vs. *minimizada* vs. *estratificada e minimizada*.⁷⁰

12.2 Comparação na linha de base

12.2.1 Quais estratégias podem ser adotadas sobre comparação entre grupos na linha de base em ensaios clínicos randomizados?

- Na fase de projeto: identifique as variáveis prognósticas do desfecho de acordo com a literatura.⁷¹
- Na fase de análise: inclua as variáveis prognósticas nos modelos para ajuste.⁷¹

12.2.2 Por que não se deve comparar grupos na linha de base em ensaios clínicos randomizados?

- Quando a randomização é bem-sucedida, a hipótese nula de diferença entre grupos na linha de base é verdadeira.⁷¹
- Testes de significância estatística na linha de base avaliam a probabilidade de que as diferenças observadas possam ter ocorrido por acaso; no entanto, já sabemos - pelo delineamento do experimento - que quaisquer diferenças são causadas pelo acaso.⁷²

12.3 Análises de comparação

12.3.1 Que modelos podem ser utilizados para comparações?

- As abordagens compreendem a comparação da variável de desfecho medida entre os momentos antes e depois ou da sua mudança (pré - pós) entre os momentos.⁷³
- Se a média da variável é igual entre grupos no início do acompanhamento, ambas abordagens estimam o mesmo efeito. Caso contrário, o efeito será influenciado pela correlação entre as medidas antes e depois. A análise da mudança não controla para desbalanços no início do estudo.⁷³
- Uma abordagem recomendada é a análise de covariância (ANCOVA), pois ajusta os valores pós-intervenção aos valores pré-intervenção para cada participante, e não é afetada pelas diferenças entre grupos no início do estudo.⁷³
- A análise de covariância (ANCOVA) modelando seja a mudança (pré - pós) quando o desfecho no pós-tratamento parece ser o método mais efetivo considerando-se o viés de estimação dos parâmetros, a precisão das estimativas, a cobertura nominal (isto é, intervalo de confiança) e o poder do teste.⁷⁴
- Análise de variância (ANOVA) e modelos lineares mistos (MLM) são outras opções de métodos, embora apresentem maior variância, menor poder, e cobertura nominal comparados à ANCOVA.⁷⁴

12.4 Ajuste de covariáveis

12.4.1 Quais variáveis devem ser utilizadas no ajuste de covariáveis?

- A escolha das características de linha de base pelas quais uma análise é ajustada deve ser determinada pelo conhecimento prévio de uma possível influência no resultado, em vez da evidência de desequilíbrio entre os grupos de tratamento no estudo.⁷¹

12.4.2 Quais os benefícios do ajuste de covariáveis?

- Ajustar por covariáveis ajuda a estimar os efeitos do tratamento para o indivíduo, assim como aumenta a eficiência dos testes para hipótese nula e a validade externa do estudo.⁷⁵
- Incluir a variável de desfecho medida na linha de base como covariável - independentemente da análise ser realizada com a medida pós-tratamento da mesma variável ou a diferença para a linha de base - pode aumentar o poder estatístico do estudo.⁷⁶
- Incluir outras variáveis medidas na linha de base, com potencial para serem desbalanceadas entre grupos após a randomização, diminui a chance de afetar as estimativas de efeito dos tratamentos.⁷⁶

12.4.3 Quais os riscos do ajuste de covariáveis?

- Incluir covariáveis que não são prognósticas do desfecho pode reduzir o poder estatístico do estudo.⁷⁶
- Incluir covariáveis com dados perdidos pode reduzir o tamanho amostral e consequentemente o poder estatístico do estudo (análise de casos completos) ou levar a desvios do plano de análise por exclusão de covariáveis prognósticas.⁷⁶

12.4.4 Como lidar com os dados perdidos em covariáveis?

- Imputação de dados perdidos de uma variável pela média dos dados observada permite estimativas não enviesadas dos efeitos do tratamento, preserva o erro tipo I e aumenta o poder estatístico comparado à análise de dados completos.⁷⁶

12.5 Interação

12.5.1 O que é efeito de interação?

- A interação - representada pelo símbolo ‘*’ - é o termo estatístico empregado para representar a heterogeneidade de um determinado efeito.⁷⁷

12.5.2 Quando usar o termo de interação?

- Análise de efeito de interação pode ser usada para testar se o efeito de um tratamento varia entre dois ou mais subgrupos de indivíduos, ou seja, se um efeito é modificado pelo(s) outro(s) efeito(s).⁷⁷
- A interação entre duas (ou mais) variáveis pode ser utilizada para comparar efeitos do tratamento em subgrupos de ensaios clínicos.⁷⁸
- O poder estatístico para detectar efeitos de interação é limitado.⁷⁸

12.5.3 Por que analisar o efeito de interação?

- A comparação de subgrupos por meio de testes de significância de hipótese nula separados é enganoso por não testar (comparar) diretamente os tamanhos dos efeitos dos tratamentos.⁷⁹

Capítulo 13

Meta-análises

13.1 Interpretação

13.1.1 Como avaliar a variação do tamanho do efeito?

- O intervalo de predição contém informação sobre a variação do tamanho do efeito.⁸⁰
- Se o intervalo de predição não contém a hipótese nula (H_0), podemos concluir que (a) o tratamento funciona igualmente bem em todas as populações, ou que ele funciona melhor em algumas populações do que em outras.⁸⁰
- Se o intervalo de predição contém a hipótese nula (H_0), podemos concluir que o tratamento pode ser benéfico em algumas populações mas prejudicial em outras, de modo que a estimativa pontual (geralmente a média) torna-se amplamente irrelevante. Nesse caso, é recomendado investigar em que populações o tratamento seria benéfico e onde causaria danos.⁸⁰

13.1.2 Como avaliar a heterogeneidade entre os estudos?

- A heterogeneidade - variação não-aleatória - no efeito do tratamento entre os estudos incluídos em uma meta-análise pode ser avaliada pelo I^2 .^{80,81}
- I^2 representa qual proporção da variância observada reflete a variância nos efeitos verdadeiros em vez do erro de amostragem.⁸⁰
- I^2 não depende da quantidade de estudos incluídos na meta-análise. Entretanto, I^2 aumenta com a quantidade de participantes incluídos nos estudos meta-analisados.⁸¹
- A heterogeneidade entre estudos é explicada de modo mais confiável utilizando dados de pacientes individuais, uma vez que a direção verdadeira da modificação de efeito não pode ser observado a partir de dados agregados no estudo.⁸²

Capítulo 14

Redação estatística

14.1 Diretrizes

14.1.1 Quais diretrizes estão disponíveis?

- *Review of guidance papers on regression modeling in statistical series of medical journals.*⁸³
- *Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates.*⁸⁴
- *How to write statistical analysis section in medical research.*⁸⁵
- *Recommendations for Statistical Reporting in Cardiovascular Medicine: A Special Report From the American Heart Association.*⁸⁶
- *Framework for the treatment and reporting of missing data in observational studies: The Treatment And Reporting of Missing data in Observational Studies framework.*⁸⁷
- *Guidelines for reporting of figures and tables for clinical research in urology.*⁸⁸
- *Who is in this study, anyway? Guidelines for a useful Table 1.*⁴⁴
- *Guidelines for Reporting of Statistics for Clinical Research in Urology.*⁸⁹
- *Reveal, Don't Conceal: Transforming Data Visualization to Improve Transparency.*⁹⁰
- *Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials.*⁹¹
- *Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines.*⁹²
- *Beyond Bar and Line Graphs: Time for a New Data Presentation Paradigm.*⁹³
- *STRengthening analytical thinking for observational studies: the STRATOS initiative.*⁹⁴
- *Research methods and reporting.*⁹⁵
- *How to ensure your paper is rejected by the statistical reviewer.*⁹⁶

14.2 Checklists

14.2.1 O que são *checklists*?

- *Checklists* são listas que podem ser utilizadas por autores, revisores ou editores, durante as fases de planejamento ou apresentação, para redação ou revisão de textos que relatam análises estatísticas.

14.2.2 Por que usar *checklists*?

- *Checklists* têm sido recomendados para melhorar o relato das análises realizadas, aumentar a transparência do estudo e reprodutibilidade dos achados.⁹⁷
- Trabalhos acadêmicos que relatam análises de dados devem ser passar por revisão por pares que inclua apreciação da análise estatística, e sua adequação ao delineamento do estudo e instrumentos utilizados.⁹⁸
- *Checklists* não são suficientes para garantir a qualidade técnica da pesquisa, mas podem contribuir para a revisão por pares.⁹⁸

14.2.3 Quais *checklists* estão disponíveis?

- *A Checklist for statistical Assessment of Medical Papers (the CHAMP statement): explanation and elaboration.*⁹⁹
- *Checklist for clinical applicability of subgroup analysis.*¹⁰⁰
- *Evidence-based statistical analysis and methods in biomedical research (SAMBR) checklists according to design features.*¹⁰¹

Capítulo 15

Fontes externas

15.1 RSS

- *Best Practices for Data Visualisation* - Royal Statistical Society

15.2 BMJ

- *Statistics* - Latest from *The BMJ*
- *Statistics notes* - Latest from *The BMJ*
- *Statistics and research methods* - Latest from *The BMJ*
- *Research methods & reporting*

15.3 JAMA

- *JAMA Guide to Statistics and Methods* - JAMA

15.4 AHA/ASA

- *Statistical Reporting Recommendations* - AHA/ASA journals
- *Statistical Inference in the 21st Century: A World Beyond $p < 0.05$* - The American Statistical Association

15.5 NPG

- *Statistics for Biologists* - Nature Publishing Group

15.6 Wiley

- *Tutorials in Biostatistics Papers* - Wiley Online Library

Capítulo 16

Pacotes R

We used R version 4.3.1⁵⁴ and the following R packages: bookdown v. 0.35^{102,103}, devtools v. 2.4.5¹⁰⁴, emo v. 0.0.0.9000¹⁰⁵, fontawesome v. 0.5.2¹⁰⁶, kableExtra v. 1.3.4.9000¹⁰⁷, knitr v. 1.43^{108–110}, remotes v. 2.4.2.1¹¹¹, rmarkdown v. 2.24^{112–114}, tidyverse v. 2.0.0¹¹⁵, webshot v. 0.5.5¹¹⁶.

1. Schwab, Simon, Held, Leonhard. Statistical programming: Small mistakes, big impacts. *Wiley-Blackwell Publishing, Inc.* 2021. doi:10.5167/UZH-205154
2. Eglen SJ, Marwick B, Halchenko YO, et al. Toward standard practices for sharing computer code and programs in neuroscience. *Nature Neuroscience*. 2017;20(6):770-773. doi:10.1038/nn.4550
3. Zhao Y, Xiao N, Anderson K, Zhang Y. Electronic common technical document submission with analysis using R. *Clinical Trials*. 2022;20(1):89-92. doi:10.1177/17407745221123244
4. Xie Y. formatR: Format r code automatically. 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=formatR>.
5. Xiao N, Zhang Y, Anderson K. Pkglite: Compact package representations. 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=pkglite>.
6. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Units of analysis. *BMJ*. 1997;314(7098):1874-1874. doi:10.1136/bmj.314.7098.1874
7. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *BMJ*. 1990;300(6719):230-235. doi:10.1136/bmj.300.6719.230
8. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Matching. *BMJ*. 1994;309(6962):1128-1128. doi:10.1136/bmj.309.6962.1128
9. Tierney N, Cook D. Expanding Tidy Data Principles to Facilitate Missing Data Exploration, Visualization and Assessment of Imputations. *Journal of Statistical Software*. 2023;105(7). doi:10.18637/jss.v105.i07
10. Broman KW, Woo KH. Data Organization in Spreadsheets. *The American Statistician*. 2018;72(1):2-10. doi:10.1080/00031305.2017.1375989
11. Juluru K, Eng J. Use of Spreadsheets for Research Data Collection and Preparation: *Academic Radiology*. 2015;22(12):1592-1599. doi:10.1016/j.acra.2015.08.024
12. Dowle M, Srinivasan A. Data.table: Extension of ‘data.frame’. 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=data.table>.
13. Olson K. What Are Data? *Qualitative Health Research*. 2021;31(9):1567-1569. doi:10.1177/10497323211015960
14. Altman DG, Bland JM. Missing data. *BMJ*. 2007;334(7590):424-424. doi:10.1136/bmj.38977.682025.2c
15. Heymans MW, Twisk JWR. Handling missing data in clinical research. *Journal of Clinical Epidemiology*. September 2022. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.08.016

16. Carpenter JR, Smuk M. Missing data: A statistical framework for practice. *Biometrical Journal*. 2021;63(5):915-947. doi:10.1002/bimj.202000196
17. Yanagida T. Misty: Miscellaneous functions 't. yanagida'. 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=misty>.
18. Little RJA. A Test of Missing Completely at Random for Multivariate Data with Missing Values. *Journal of the American Statistical Association*. 1988;83(404):1198-1202. doi:10.1080/01621459.1988.10478722
19. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. 2022. <https://www.R-project.org/>.
20. Cao Y, Allore H, Vander Wyk B, Gutman R. Review and evaluation of imputation methods for multivariate longitudinal data with mixed-type incomplete variables. *Statistics in Medicine*. October 2022. doi:10.1002/sim.9592
21. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. {Mice}: Multivariate imputation by chained equations in r. 2011;45:1-67. doi:10.18637/jss.v045.i03
22. Robitzsch A, Grund S. Miceadds: Some additional multiple imputation functions, especially for 'mice'. 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=miceadds>.
23. Akl EA, Shawwa K, Kahale LA, et al. Reporting missing participant data in randomised trials: systematic survey of the methodological literature and a proposed guide. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008431. doi:10.1136/bmjopen-2015-008431
24. Altman DG, Bland JM. Statistics notes Variables and parameters. *BMJ*. 1999;318(7199):1667-1667. doi:10.1136/bmj.318.7199.1667
25. Ali Z, Bhaskar Sb. Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016;60(9):662. doi:10.4103/0019-5049.190623
26. Vetter TR. Fundamentals of Research Data and Variables. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(4):1375-1380. doi:10.1213/ane.0000000000002370
27. Dettori JR, Norvell DC. The Anatomy of Data. *Global Spine Journal*. 2018;8(3):311-313. doi:10.1177/2192568217746998
28. Kaliyadan F, Kulkarni V. Types of variables, descriptive statistics, and sample size. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019;10(1):82. doi:10.4103/idoj.idoj_468_18
29. Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: Transforming data. *BMJ*. 1996;312(7033):770-770. doi:10.1136/bmj.312.7033.770
30. Osborne J. Improving your data transformations: Applying the box-cox transformation. *University of Massachusetts Amherst*. 2010. doi:10.7275/QBPC-GK17
31. Box GEP, Cox DR. An Analysis of Transformations. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1964;26(2):211-243. doi:10.1111/j.2517-6161.1964.tb00553.x
32. Venables WN, Ripley BD. Modern applied statistics with s. 2002. <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>.
33. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*. 2006;332(7549):1080.1. doi:10.1136/bmj.332.7549.1080
34. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Statistics in Medicine*. 2005;25(1):127-141. doi:10.1002/sim.2331
35. Collins GS, Ogundimu EO, Cook JA, Manach YL, Altman DG. Quantifying the impact of different approaches for handling continuous predictors on the performance of a prognostic model. *Statistics in Medicine*. 2016;35(23):4124-4135. doi:10.1002/sim.6986
36. Nelson SLP, Ramakrishnan V, Nietert PJ, Kamen DL, Ramos PS, Wolf BJ. An evaluation of common methods for dichotomization of continuous variables to discriminate disease status. *Communications in Statistics - Theory and Methods*. 2017;46(21):10823-10834. doi:10.1080/03610926.2016.1248783

37. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-35. doi:10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3
38. Strobl C, Boulesteix AL, Augustin T. Unbiased split selection for classification trees based on the Gini Index. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2007;52(1):483-501. doi:10.1016/j.csda.2006.12.030
39. Pearson K. X. *On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1900;50(302):157-175. doi:10.1080/14786440009463897
40. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Preventive Veterinary Medicine*. 2000;45(1-2):23-41. doi:10.1016/s0167-5877(00)00115-x
41. Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin*. 1971;76(5):378-382. doi:10.1037/h0031619
42. Kanji G. 100 statistical tests. 2006. doi:10.4135/9781849208499
43. Inskip H, Ntani G, Westbury L, et al. Getting started with tables. *Archives of Public Health*. 2017;75(1). doi:10.1186/s13690-017-0180-1
44. Hayes-Larson E, Kezios KL, Mooney SJ, Lovasi G. Who is in this study, anyway? Guidelines for a useful Table 1. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;114:125-132. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.06.011
45. Kwak SG, Kang H, Kim JH, et al. The principles of presenting statistical results: Table. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2021;74(2):115-119. doi:10.4097/kja.20582
46. Rich B. table1: Tables of descriptive statistics in HTML. 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=table1>.
47. Westreich D, Greenland S. The Table 2 Fallacy: Presenting and Interpreting Confounder and Modifier Coefficients. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(4):292-298. doi:10.1093/aje/kws412
48. Park JH, Lee DK, Kang H, et al. The principles of presenting statistical results using figures. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2022;75(2):139-150. doi:10.4097/kja.21508
49. Wickham H. ggplot2: Elegant graphics for data analysis. 2016. <https://ggplot2.tidyverse.org>.
50. Sievert C. Interactive web-based data visualization with r, plotly, and shiny. 2020. <https://plotly-r.com>.
51. Wei T, Simko V. R package 'corrplot': Visualization of a correlation matrix. 2021. <https://github.com/taiyun/corrplot>.
52. Cui B. DataExplorer: Automate data exploration and treatment. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=DataExplorer>.
53. Altman DG, Bland JM. Statistics Notes: Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles. *BMJ*. 1994;309(6960):996-996. doi:10.1136/bmj.309.6960.996
54. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023. <https://www.R-project.org/>.
55. Hidalgo B, Goodman M. Multivariate or Multivariable Regression? *American Journal of Public Health*. 2013;103(1):39-40. doi:10.2105/ajph.2012.300897
56. Arel-Bundock V. {Modelsummary}: Data and model summaries in {r}. 2022;103. doi:10.18637/jss.v103.i01
57. DALES LG, URY HK. An Improper Use of Statistical Significance Testing in Studying Covariables. *International Journal of Epidemiology*. 1978;7(4):373-376. doi:10.1093/ije/7.4.373
58. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996;49(8):907-916. doi:10.1016/0895-4356(96)00025-x

59. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information & Libraries Journal*. 2009;26(2):91-108. doi:10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
60. Sut N. Study designs in medicine. *Balkan Medical Journal*. 2015;31(4):273-277. doi:10.5152/balkanmedj.2014.1408
61. Souza AC de, Alexandre NMC, Guirardello E de B, Souza AC de, Alexandre NMC, Guirardello E de B. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2017;26(3):649-659. doi:10.5123/s1679-49742017000300022
62. Reeves BC, Wells GA, Waddington H. Quasi-experimental study designs series—paper 5: a checklist for classifying studies evaluating the effects on health interventions—a taxonomy without labels. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;89:30-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.02.016
63. Echevarría-Guanilo ME, Gonçalves N, Romanoski PJ. PSYCHOMETRIC PROPERTIES OF MEASUREMENT INSTRUMENTS: CONCEPTUAL BASIS AND EVALUATION METHODS - PART II. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2019;28. doi:10.1590/1980-265x-tce-2017-0311
64. Chassé M, Fergusson DA. Diagnostic Accuracy Studies. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2019;49(2):87-93. doi:10.1053/j.semnucmed.2018.11.005
65. Chidambaram AG, Josephson M. Clinical research study designs: The essentials. *PEDIATRIC INVESTIGATION*. 2019;3(4):245-252. doi:10.1002/ped4.12166
66. Erdemir A, Mulugeta L, Ku JP, et al. Credible practice of modeling and simulation in health-care: ten rules from a multidisciplinary perspective. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1). doi:10.1186/s12967-020-02540-4
67. Yang B, Olsen M, Vali Y, et al. Study designs for comparative diagnostic test accuracy: A methodological review and classification scheme. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;138:128-138. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.04.013
68. Chipman H, Bingham D. Let's practice what we preach: Planning and interpreting simulation studies with design and analysis of experiments. *Canadian Journal of Statistics*. 2022;50(4):1228-1249. doi:10.1002/cjs.11719
69. Ferreira ADS, Meziat-Filho N, Ferreira APA. Double threshold receiver operating characteristic plot for three-modal continuous predictors. *Computational Statistics*. 2021;36(3):2231-2245. doi:10.1007/s00180-021-01080-9
70. Bruce CL, Juszczak E, Ogollah R, Partlett C, Montgomery A. A systematic review of randomisation method use in RCTs and association of trial design characteristics with method selection. *BMC Medical Research Methodology*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12874-022-01786-4
71. Roberts C, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: Baseline imbalance in randomised controlled trials. *BMJ*. 1999;319(7203):185-185. doi:10.1136/bmj.319.7203.185
72. Gruijters SLK. Baseline comparisons and covariate fishing: Bad statistical habits we should have broken yesterday. July 2020. <http://dx.doi.org/10.31234/osf.io/qftwg>.
73. Vickers AJ, Altman DG. Statistics Notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001;323(7321):1123-1124. doi:10.1136/bmj.323.7321.1123
74. O Connell NS, Dai L, Jiang Y, et al. Methods for analysis of pre-post data in clinical research: A comparison of five common methods. *Journal of Biometrics & Biostatistics*. 2017;08(01). doi:10.4172/2155-6180.1000334
75. Hauck WW, Anderson S, Marcus SM. Should We Adjust for Covariates in Nonlinear Regression Analyses of Randomized Trials? *Controlled Clinical Trials*. 1998;19(3):249-256. doi:10.1016/s0197-2456(97)00147-5
76. Kahan BC, Jairath V, Doré CJ, Morris TP. The risks and rewards of covariate adjustment in randomized trials: an assessment of 12 outcomes from 8 studies. *Trials*. 2014;15(1). doi:10.1186/1745-6215-15-139

77. Altman DG, Matthews JNS. Statistics Notes: Interaction 1: heterogeneity of effects. *BMJ*. 1996;313(7055):486-486. doi:10.1136/bmj.313.7055.486
78. Altman DG. Statistics notes: Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ*. 2003;326(7382):219-219. doi:10.1136/bmj.326.7382.219
79. Matthews JNS, Altman DG. Statistics Notes: Interaction 2: compare effect sizes not P values. *BMJ*. 1996;313(7060):808-808. doi:10.1136/bmj.313.7060.808
80. Borenstein M. In a meta-analysis, the I-squared statistic does not tell us how much the effect size varies. *Journal of Clinical Epidemiology*. October 2022. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.10.003
81. Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I² in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Medical Research Methodology*. 2008;8(1). doi:10.1186/1471-2288-8-79
82. Grooth HJ de, Parienti JJ. Heterogeneity between studies can be explained more reliably with individual patient data. *Intensive Care Medicine*. July 2023. doi:10.1007/s00134-023-07163-z
83. Wallisch C, Bach P, Hafermann L, et al. Review of guidance papers on regression modeling in statistical series of medical journals. Mathes T, ed. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0262918. doi:10.1371/journal.pone.0262918
84. Lynggaard H, Bell J, Lösch C, et al. Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials*. 2022;23(1). doi:10.1186/s13063-022-06515-2
85. Dwivedi AK. How to Write Statistical Analysis Section in Medical Research. *Journal of Investigative Medicine*. 2022;70(8):1759-1770. doi:10.1136/jim-2022-002479
86. Althouse AD, Below JE, Claggett BL, et al. Recommendations for Statistical Reporting in Cardiovascular Medicine: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(4). doi:10.1161/circulationaha.121.055393
87. Lee KJ, Tilling KM, Cornish RP, et al. Framework for the treatment and reporting of missing data in observational studies: The Treatment And Reporting of Missing data in Observational Studies framework. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;134:79-88. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.01.008
88. Vickers AJ, Assel MJ, Sjoberg DD, et al. Guidelines for Reporting of Figures and Tables for Clinical Research in Urology. *Urology*. 2020;142:1-13. doi:10.1016/j.urology.2020.05.002
89. Assel M, Sjoberg D, Elders A, et al. Guidelines for Reporting of Statistics for Clinical Research in Urology. *Journal of Urology*. 2019;201(3):595-604. doi:10.1097/ju.0000000000000001
90. Weissgerber TL, Winham SJ, Heinzen EP, et al. Reveal, Don't Conceal. *Circulation*. 2019;140(18):1506-1518. doi:10.1161/circulationaha.118.037777
91. Gamble C, Krishan A, Stocken D, et al. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. *JAMA*. 2017;318(23):2337. doi:10.1001/jama.2017.18556
92. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in Biomedical Journals: The "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *International Journal of Nursing Studies*. 2015;52(1):5-9. doi:10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
93. Weissgerber TL, Milic NM, Winham SJ, Garovic VD. Beyond Bar and Line Graphs: Time for a New Data Presentation Paradigm. *PLOS Biology*. 2015;13(4):e1002128. doi:10.1371/journal.pbio.1002128
94. Sauerbrei W, Abrahamowicz M, Altman DG, Cessie S, Carpenter J. STREngthening Analytical Thinking for Observational Studies: the STRATOS initiative. *Statistics in Medicine*. 2014;33(30):5413-5432. doi:10.1002/sim.6265
95. Groves T. Research methods and reporting. *BMJ*. 2008;337(oct22 1):a2201-a2201. doi:10.1136/bmj.a2201
96. Stratton IM, Neil A. How to ensure your paper is rejected by the statistical reviewer. *Diabetic Medicine*. 2005;22(4):371-373. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01443.x
97. Gardner MJ, Machin D, Campbell MJ. Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies. *BMJ*. 1986;292(6523):810-812. doi:10.1136/bmj.292.6523.810

98. Mascha EJ, Vetter TR. The Statistical Checklist and Statistical Review. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(3):719-721. doi:10.1213/ane.0000000000001863
99. Mansournia MA, Collins GS, Nielsen RO, et al. A CHecklist for statistical Assessment of Medical Papers (the CHAMP statement): explanation and elaboration. *British Journal of Sports Medicine*. 2021;55(18):1009-1017. doi:10.1136/bjsports-2020-103652
100. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel kader-Martin L, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2019;45(3):530-538. doi:10.1111/jcpt.13102
101. Dwivedi AK, Shukla R. Evidence-based statistical analysis and methods in biomedical research (SAMBR) checklists according to design features. *CANCER REPORTS*. 2019;3(4). doi:10.1002/cnr2.1211
102. Xie Y. *Bookdown: Authoring Books and Technical Documents with R Markdown*. Boca Raton, Florida: Chapman; Hall/CRC; 2016. <https://bookdown.org/yihui/bookdown>.
103. Xie Y. *bookdown: Authoring Books and Technical Documents with r Markdown*.; 2023. <https://github.com/rstudio/bookdown>.
104. Wickham H, Hester J, Chang W, Bryan J. *devtools: Tools to Make Developing r Packages Easier*.; 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=devtools>.
105. Wickham H, François R, D'Agostino McGowan L. *emo: Easily Insert "Emoji"*.; 2023. <https://github.com/hadley/emo>.
106. Iannone R. *fontawesome: Easily Work with "Font Awesome" Icons*.; 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=fontawesome>.
107. Zhu H. *kableExtra: Construct Complex Table with "kable" and Pipe Syntax*.; 2023.
108. Xie Y. Knitr: A comprehensive tool for reproducible research in R. In: Stodden V, Leisch F, Peng RD, eds. *Implementing Reproducible Computational Research*. Chapman; Hall/CRC; 2014.
109. Xie Y. *Dynamic Documents with R and Knitr*. 2nd ed. Boca Raton, Florida: Chapman; Hall/CRC; 2015. <https://yihui.org/knitr/>.
110. Xie Y. *knitr: A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in r*.; 2023. <https://yihui.org/knitr/>.
111. Csárdi G, Hester J, Wickham H, Chang W, Morgan M, Tenenbaum D. *remotes: R Package Installation from Remote Repositories, Including "GitHub"*.; 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=remotes>.
112. Xie Y, Allaire JJ, Golemund G. *R Markdown: The Definitive Guide*. Boca Raton, Florida: Chapman; Hall/CRC; 2018. <https://bookdown.org/yihui/rmarkdown>.
113. Xie Y, Dervieux C, Riederer E. *R Markdown Cookbook*. Boca Raton, Florida: Chapman; Hall/CRC; 2020. <https://bookdown.org/yihui/rmarkdown-cookbook>.
114. Allaire J, Xie Y, Dervieux C, et al. *rmarkdown: Dynamic Documents for r*.; 2023. <https://github.com/rstudio/rmarkdown>.
115. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*. 2019;4(43):1686. doi:10.21105/joss.01686
116. Chang W. *webshot: Take Screenshots of Web Pages*.; 2023. <https://CRAN.R-project.org/package=webshot>.