

Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais

Assessing normality of data in clinical and experimental trials

Hélio Amante Miot¹

Os eventos naturais representados por dados contínuos assumem diferentes distribuições de frequência, entre elas uma distribuição em forma de sino, chamada curva normal ou de Gauss (Figura 1). A curva normal apresenta propriedades que a tornam especiais para a estatística, especialmente sua simetria, única moda (coincidente com a média e a mediana), além da possibilidade de ser representada e quantificada a partir dos valores da média e desvio padrão¹.

Os principais testes estatísticos empregados na análise de dados clínicos e experimentais são baseados em modelos teóricos que pressupõem a distribuição normal, como teste *t* de Student, ANOVA, coeficiente de Pearson, regressão linear (resíduos) e análise discriminante². Diante disso, a avaliação da normalidade da distribuição dos dados é primordial para a adequada descrição da amostra e sua análise inferencial³. Cálculos de tamanho amostral também são influenciados pela distribuição subjacente dos dados⁴.

Muitos dados biomédicos apresentam distribuição não normal, especialmente em eventos de grande variabilidade, com desvio padrão maior que a metade do valor médio (Figura 2), contraindicando o uso de técnicas estatísticas destinadas a amostras normais, sob

pena de enviesamento dos parâmetros e da inferência dos testes^{2,5}. Mesmo o aumento do tamanho amostral não suplanta os erros de estimativas causados pelo uso de distribuições inadequadas às técnicas de análise.

O primeiro passo para a avaliação da normalidade de um conjunto de dados deve ser a visualização de seu histograma, a fim de identificar grandes assimetrias, descontinuidades de dados e picos multimodais. É importante salientar que, na análise de subgrupos ou em comparações múltiplas, todas as categorias ou subamostras sujeitas à análise devem ser submetidas à avaliação da normalidade, e não apenas a amostra global^{2,3}.

A Figura 1 exemplifica um histograma de dados que se aproxima da distribuição normal, enquanto a Figura 2 demonstra um histograma assimétrico, que se aproxima de uma distribuição de dados tipo gama.

Desde que o histograma não apresente inconsistências com a distribuição normal, é recomendável a avaliação dos estimadores de simetria e curtose, que representam aspectos ligados à forma do histograma: desviado para a esquerda/direita (simetria) ou apiculado/achatado (curtose); ambas as medidas se aproximam do zero quando os dados são normais. Como esses

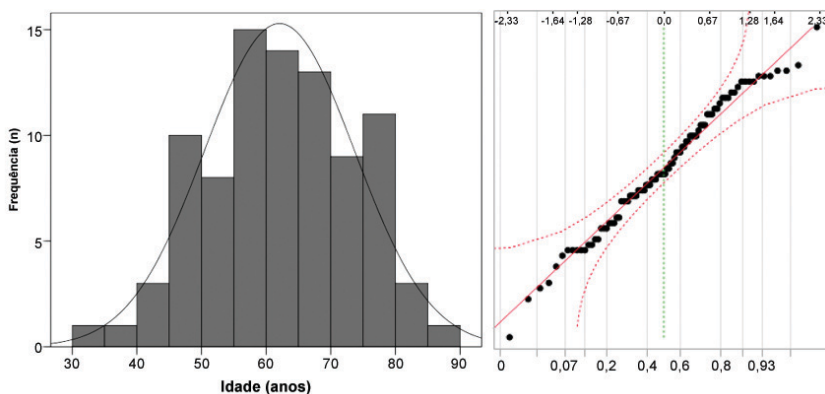


Figura 1. Pacientes (n = 89) portadores de úlceras venosas tratados no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP): histograma e diagrama Q-Q da idade em anos.

¹Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Botucatu, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Dezembro 02, 2016. Aceito em: Dezembro 14, 2016.

estimadores sofrem efeito do tamanho amostral e de valores extremos, é prudente calcular a razão de seus valores pelo erro padrão de suas estimativas. De forma geral, o valor do coeficiente dividido pelo seu erro padrão deve estar entre $-1,96$ e $+1,96$ nas distribuições normais⁶.

A Tabela 1 apresenta os valores de tendência central, dispersão, curtose e simetria das distribuições relativas às Figuras 1 e 2. Pode-se observar que, para as áreas das úlceras, tanto os valores de simetria como de curtose se distanciam do zero e, quando divididos pelos seus erros padrão, resultam em valores maiores que 1,96: 10,5 e 12,0.

Diagramas quantil-quantil (diagramas Q-Q) são representações gráficas das proporções dos dados da amostra original em comparação com os quantis esperados para uma distribuição normal (Figuras 1 e 2). Nesses casos, o diagrama Q-Q deve, idealmente, se apresentar como uma linha diagonal caso os dados sejam próximos à distribuição normal. A mesma análise pode ser conduzida por diagramas P-P, em que a distribuição dos dados observados é comparada com o percentil cumulativo esperado de uma distribuição normal. Há uma tolerância para pequenos desvios que ocorrem nos valores mais extremos, como está representado pelas linhas de erro tracejadas na Figura 1.

De forma geral, análises da normalidade baseadas nos diagramas Q-Q são as mais confiáveis para amostras de grande dimensão (> 5.000 unidades), quando os testes de normalidade inflacionam sobremaneira o erro tipo II (perdem sensibilidade)^{7,8}.

Há uma dezena de testes estatísticos que verificam o ajuste dos dados à distribuição normal a partir de diferentes pressupostos e algoritmos. Todos os testes pressupõem a hipótese de normalidade dos dados (H_0), retornando um p-valor $> 0,05$ se resultarem na aderência aos parâmetros de normalidade. Diversas simulações demonstram um melhor desempenho para os testes de Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia^{2,9-14}.

Os testes de normalidade sofrem influência do tamanho amostral quanto à sua eficiência. Em amostras pequenas (entre 4 e 30 unidades), há inflação do erro tipo I, sendo preferidos os testes de Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia (maior especificidade). À medida que aumentam as amostras, especialmente acima de 500 unidades, todos os testes apresentam melhores desempenhos; entretanto, é prudente adotar o nível de significância de $p < 0,01$, em função do inflacionamento do erro tipo II causado pelo aumento amostral (perda de sensibilidade)^{2,11,14}.

O teste de D'Agostino-Pearson foi desenvolvido para lidar com amostras mais numerosas ($n > 100$),

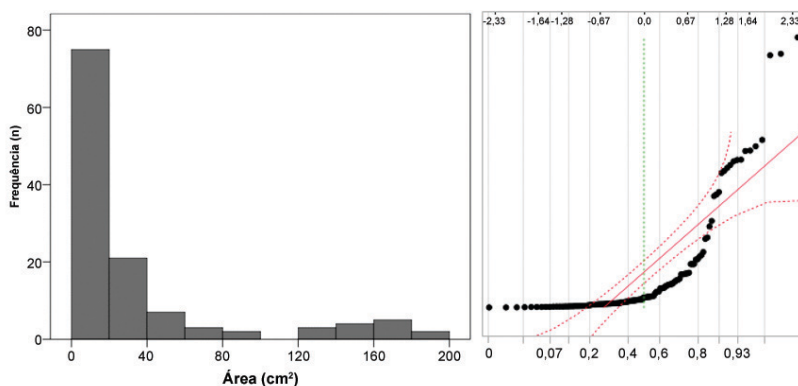


Figura 2. Úlceras venosas ($n = 125$) de pacientes tratados no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP): histograma e diagrama Q-Q das áreas em cm^2 .

Tabela 1. Estimadores de tendência central, dispersão e alguns testes de normalidade ligados à idade e à área das 125 úlceras venosas de 89 pacientes tratados no Serviço Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

	Idade (anos)	Área da úlcera (cm^2)
Média (desvio padrão)	62,1 (11,6)	39,3 (62,9)
Mediana (p25-p75)	60,6 (53,0-71,8)	11,4 (4,0-38,4)
Curtose (erro padrão)	-0,50 (0,51)	5,14 (0,43)
Simetria (erro padrão)	-0,14 (0,26)	2,30 (0,22)
Teste D'Agostino-Pearson (p-valor)	1,41 (0,50)	55,52 ($<0,01$)
Teste de Lilliefors (p-valor)	0,05 (0,66)	0,27 ($<0,01$)
Teste de Shapiro-Wilk (p-valor)	0,99 (0,71)	0,67 ($<0,01$)

apresentando, nesses casos, desempenho próximo ao do Shapiro-Wilk. O teste de Jarque-Bera apresenta bom desempenho na avaliação de normalidade em amostras maiores que 50 unidades, assim como o teste de Anderson-Darling^{2,12,13}.

O teste de Kolmogorov-Smirnov deve ser dedicado apenas à verificação de aderência da amostra a distribuições com outros parâmetros, visto que é superado pelos outros aqui descritos para testar a normalidade dos dados. Por outro lado, o emprego da correção de Lilliefors oferece uma boa opção para analisar normalidade quando a distribuição contiver muitos dados extremos e a amostra for maior que 30 unidades¹³.

Dados que não se revelem aderentes à distribuição normal pelos métodos descritos anteriormente devem ser tratados com cautela pelos pesquisadores. Primeiramente, a descrição da amostra deve ser representada pelos quartis (mediana, p25 e p75), já que a média e o desvio padrão podem não reproduzir a tendência central e dispersão dos dados. Na Tabela 1, podemos observar a proximidade entre a média e a mediana na distribuição das idades dos pacientes (62,1 e 60,6 anos), assim como a discrepância que ocorre entre elas quando da representação das áreas das úlceras (39,3 e 11,4 cm²).

Há uma grande variedade de técnicas estatísticas destinadas a examinar amostras independentemente do formato de sua distribuição, que são chamadas estatísticas não paramétricas e englobam testes populares como Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, Jonckheere-Terpstra, Friedman e coeficiente de Spearman. Essas técnicas substituem os dados originais por postos ordenados (*ranks*) de acordo com a escala de dados. De forma geral, esses testes apresentam maior erro tipo II, especialmente quando as amostras forem de menor dimensão ($n < 30$), além de tornarem menos generalizáveis as medidas de efeito^{3,14}.

A transformação dos dados a fim de sua normalização é uma alternativa bastante usual em amostras com distribuição dos dados inclinada para a direita ou esquerda. Raiz quadrada, transformações logarítmicas, exponenciais, angulares (arcsen) e hiperbólicas ($1/x$) são as mais empregadas. Entretanto, deve-se ter em mente que, da mesma forma que as técnicas que empregam postos ordenados (*ranks*), as transformações dos dados alteram a escala entre as medidas, influenciando a interpretação direta e a generalização das medidas de efeito¹⁵.

Pode-se também optar por estratégias de análise de dados para distribuições especiais, como gama, uniforme, lognormal, beta, Tweedie, Poisson, binomial negativo, Weibull entre outras, chamadas: modelos

lineares generalizados. Tais análises têm a vantagem de trabalhar com os valores (e a dimensão do efeito) na escala original; porém, pela maior complexidade dos processos analíticos, recomenda-se o auxílio de um profissional estatístico experiente¹⁶⁻¹⁸.

Em certas técnicas analíticas multivariadas (p.ex. MANOVA, análise de componentes principais e análise fatorial exploratória) ou em análise de medidas repetidas, há a necessidade de comprovação da normalidade multidimensional (esfericidade dos dados). Todavia, esse tópico transcende o escopo do texto^{3,19}.

Finalmente, as estratégias de avaliação dos dados quanto ao ajuste à distribuição normal devem ser adequadamente descritas na metodologia, sendo essenciais ao sucesso do processo investigativo, além de refletir o cuidado do pesquisador com a análise dos dados, o que gera maior credibilidade aos resultados.

REFERÊNCIAS

- Lamb CR. Statistical briefing: the normal distribution. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008;49(5):492-3. PMID:18833962. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.00415.x>.
- Torman VBL, Coster R, Riboldi J. Normality of variables: diagnosis methods and comparison of some nonparametric tests by simulation. *Rev HCPA*. 2012;32:227-34.
- Norman G, Streiner D, editores. *Biostatistics: the bare essentials*. 3. ed. Hamilton: B.C. Decker; 2014.
- Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011; 10(4):275-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492011000400001>.
- Scotton MF, Miot HA, Abbade LP. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):414-22. PMID:24937814. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142687>.
- Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52-4. PMID:23495371. <http://dx.doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52>.
- Chantarangi W, Liu W, Bretz F, Kiatsupaibul S, Hayter AJ, Wan F. Normal probability plots with confidence. *Biom J*. 2015;57(1):52-63. PMID:25332051. <http://dx.doi.org/10.1002/bimj.201300244>.
- Sürücü B, Koc E. Assessing the validity of a statistical distribution: some illustrative examples from dermatological research. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):239-42. PMID:18093239. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02629.x>.
- Shapiro SS, Francia R. An approximate analysis of variance test for normality. *J Am Stat Assoc*. 1972;67(337):215-6. <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1972.10481232>.
- Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *J Stat Model Anal*. 2011;2:21-33.
- Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):112-29. PMID:16388793. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2005.11.007>.
- Leotti VB, Birck AR, Riboldi J. Comparação dos Testes de Aderência à Normalidade Kolmogorov-smirnov, Anderson-Darling, Cramer-Von Mises e Shapiro-Wilk por Simulação. In: *Anais do 11º Simpósio*

de Estatística Aplicada à Experimentação Agronômica; 2005; Londrina. Florianópolis: UFSC; 2005. 192 p.

13. Mendes M, Pala A. Type I error rate and power of three normality tests. *Pak J Info Tech.* 2003;2(2):135-9. <http://dx.doi.org/10.3923/itj.2003.135.139>.
14. Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol.* 2016;45(4):648-56. PMID:27556235. <http://dx.doi.org/10.1111/vcp.12390>.
15. Maltenfort M. Understanding a normal distribution of data (Part 2). *Clin Spine Surg.* 2016;29(1):30. PMID:26694624.
16. Bebu I, Mathew T. Comparing the means and variances of a bivariate log-normal distribution. *Stat Med.* 2008;27(14):2684-96. PMID:17907261. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.3080>.
17. Malehi AS, Pourmohammadi F, Angali KA. Statistical models for the analysis of skewed healthcare cost data: a simulation study. *Health Econ Rev.* 2015;5(1):11. PMID:26029491. <http://dx.doi.org/10.1186/s13561-015-0045-7>.
18. Salway R, Wakefield J. Gamma generalized linear models for pharmacokinetic data. *Biometrics.* 2008;64(2):620-6. PMID:1788039. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00897.x>.
19. Tobias S, Carlson JE. Brief report: Bartlett's test of sphericity and chance findings in factor analysis. *Multivariate Behav Res.* 1969;4(3):375-7. PMID:26745847. http://dx.doi.org/10.1207/s15327906mbr0403_8.

Correspondência

Hélio Amante Miot

Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - Distrito de Rubião Junior

CEP 18618-687 - Botucatu (SP), Brasil

Tel.: (14) 3882-4922

E-mail: heliomiot@gmail.com

Informações sobre o autor

HAM - Livre-docente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Assessing normality of data in clinical and experimental trials

Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais

Hélio Amante Miot¹

When continuous data are used to represent natural events they can take a variety of different frequency distributions, one of which is a bell-shaped distribution that is known as the normal or Gaussian curve (Figure 1). Normal curves have properties that make them special from a statistical perspective, particularly their symmetry, their unique mode (which is the same as both the mean and the median), and the fact that they can be represented and quantified from the values of the mean and the standard deviation.¹

The main statistical tests used for analysis of clinical and experimental data are based on theoretical models that assume a normal distribution, such as Student's *t* test, ANOVA, Pearson's coefficient, linear regression (residuals), and discriminant analysis.² For this reason, testing data distributions for normality is an essential element of adequately describing samples and their inferential analysis.³ Sample size calculations are also influenced by the underlying data distribution.⁴

Many biomedical data have non-normal distributions, especially those representing events with great variability, with a standard deviation greater than half of the mean value (Figure 2); which contraindicates the use of statistical techniques appropriate for normal samples, which would risk introducing bias to parameters and

to the inferences of tests.^{2,5} Even increasing the sample size cannot correct the estimation errors caused by using analytical techniques that are not suited to the data distribution.

The first step in evaluating the normality of a dataset should be to examine its histogram to identify major asymmetries, discontinuity of data, and multimodal peaks. It is also important to stress that when analyzing subsets or conducting multiple comparisons, all of the categories or subsamples being analyzed must be tested for normality, and not just the overall sample.^{2,3}

Figure 1 shows a histogram plotted from data that are approximated to the normal distribution, whereas Figure 2 shows an asymmetrical histogram, that are approximated to the gamma distribution.

Assuming that the histogram does not reveal elements that are not consistent with the normal distribution, it is then recommended that estimators of symmetry and kurtosis should be calculated. These represent elements related to the shape of the histogram, dislocation to the left/right (symmetry) or peaked/flattened shapes (kurtosis), and both these measures approach zero when data are normal. Since these estimators are affected by sample size and outliers, it is prudent to calculate the ratio of their values to the standard error of their

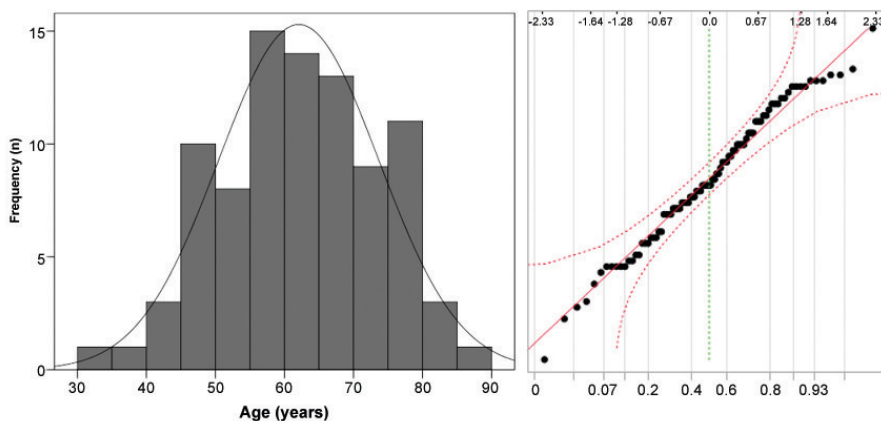


Figure 1. Patients ($n = 89$) with venous ulcers treated at the Dermatology Service, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), SP, Brazil: histogram and Q-Q plot for age in years.

¹Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Botucatu, SP, Brazil. Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: December 02, 2016. Accepted: December 14, 2016.

estimates. In general, the result of dividing the value of the coefficient by its standard error should fall in the range -1.96 to $+1.96$ for normal distributions.⁶

Table 1 lists the values for central tendency, dispersion, kurtosis, and symmetry for the distributions illustrated in Figures 1 and 2. It can be observed that the values for symmetry and for kurtosis for the data on area of ulcers are both far from zero and dividing them by their standard errors produces values greater than 1.96: 10.5 and 12.0.

Quantile-quantile plots (Q-Q plots) are graphical illustrations of the proportions of the data from the original sample compared against the quantiles expected for a normal distribution (Figures 1 and 2). Ideally, the Q-Q plot should follow a diagonal line if the data distribution is close to normal. The same analysis can be conducted using P-P plots, in which the distribution of the observed data is compared with the cumulative percentile expected from a normal distribution. There is a tolerance for minor deviations that occur at the extremes, as illustrated by the error lines plotted in Figure 1. In general, analyses of normality based on Q-Q plots are more reliable for large-scale samples ($> 5,000$ units), when tests of

normality can greatly inflate type II error (reducing sensitivity).^{7,8}

There are dozens of statistical tests for verifying the fit of data to a normal distribution, based on different assumptions and using different algorithms. All of them test the null hypothesis (H_0) that the data are normal, and so they return p -value > 0.05 if the result shows that data do fit the parameters for normality. Several simulations have demonstrated that the Shapiro-Wilk and Shapiro-Francia tests offer better performance.^{2,9-14}

The efficacy of normality tests suffers influence from sample size. With small samples (from 4 to 30 units), type I error is inflated and the Shapiro-Wilk and Shapiro-Francia tests are preferable (for better specificity). As sample sizes increase, especially over 500 units, all of the tests offer better performance; however, it is prudent to adopt a significance level of $p < 0.01$, because of the inflation of type II error caused by larger samples (reducing sensitivity).^{2,11,14}

The D'Agostino-Pearson test was developed to deal with larger samples ($n > 100$), in which case it offers similar performance to the Shapiro-Wilk test. The Jarque-Bera test offers good performance for

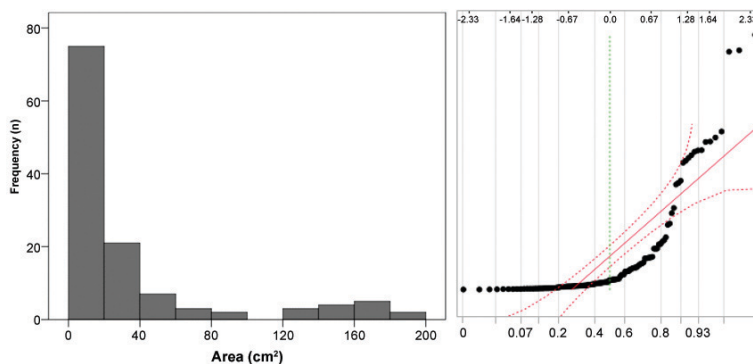


Figure 2. Venous ulcers ($n = 125$) in patients treated at the Dermatology Service, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), SP, Brazil: histogram and Q-Q plot for areas in cm^2 .

Table 1. Estimators of central tendency, dispersion, and certain tests of normality related to data for patient age and area of 125 venous ulcers in 89 patients treated at the Dermatology Service, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), SP, Brazil.

	Age (years)	Area of ulcer (cm^2)
Mean (standard deviation)	62.1 (11.6)	39.3 (62.9)
Median (p25-p75)	60.6 (53.0-71.8)	11.4 (4.0-38.4)
Kurtosis (standard error)	-0.50 (0.51)	5.14 (0.43)
Symmetry (standard error)	-0.14 (0.26)	2.30 (0.22)
D'Agostino-Pearson test (p -value)	1.41 (0.50)	55.52 (<0.01)
Lilliefors test (p -value)	0.05 (0.66)	0.27 (<0.01)
Shapiro-Wilk test (p -value)	0.99 (0.71)	0.67 (<0.01)

evaluating normality in samples larger than 50 units, as does the Anderson-Darling test.^{2,12,13}

The Kolmogorov-Smirnov test should be reserved for testing the fit of a sample to distributions with other parameters, since it is outperformed by the other tests mentioned here for testing the normality of data. On the other hand, using the Lilliefors correction is a good option for analyzing normality when the distribution contains many extreme data and the sample is larger than 30 units.¹³

Data that are proven not to fit the normal distribution using the methods described above should be treated with care by researchers. Initially, the sample should be described using quartiles (median, p25, and p75), since the mean and standard deviation may not reflect the central tendency and dispersion of the data. In Table 1, for example, it can be observed that the mean and median of the distribution of patients' ages are similar (62.1 and 60.6 years), whereas there is a large discrepancy between the mean and median in the data for areas of ulcers (39.3 and 11.4 cm²).

There is a large number of statistical techniques for analyzing samples that are not dependent on their distribution. These are known as nonparametric statistical techniques and they include popular tests such as the Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, Jonckheere-Terpstra, Friedman, and also Spearman coefficients. These techniques rely on substituting the original data with their ordered ranks, according to the scale of the data. In general, these tests are subject to greater type II error, especially when the samples are smaller ($n < 30$) and their measures of effect are less generalizable.^{3,14}

One option that is widely used for samples with distributions shifted to the right or to the left is to perform a mathematic transformation to normalize them. Square roots, logarithmic, exponential, angular (arcsin), and hyperbolic ($1/x$) transformations are the most usually employed. However, it should be remembered that, in common with techniques that use rank ordering, data transformations alter the scale between measures, influencing interpretation and generalization of measures of effect.¹⁵

It is also possible to opt for strategies for analysis of data for specific distributions, such as gamma, uniform, log-normal, beta, Tweedie, Poisson, negative binomial, Weibull, and others, which are known as generalized linear models. These analyses offer the advantage of working with the values (and the dimension of the effect) in the original scale; but because of the greater complexity of the analytical processes involved, it is recommended that help is sought from an experienced professional statistician.¹⁶⁻¹⁸

For certain multivariate analytical techniques (for example, MANOVA, principal components analysis, and exploratory factor analysis) or in analyses of repeated measures, it is necessary to demonstrate multidimensional normality (sphericity of data). Nevertheless, this is beyond the scope of this editorial.^{3,19}

Finally, strategies for assessment of the fit of data to the normal distribution must be adequately described in the methodology, since they are essential to the success of the investigative process, in addition to demonstrating the care researchers have taken with analysis of the data, conferring greater credibility on the results.

REFERENCES

- Lamb CR. Statistical briefing: the normal distribution. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008;49(5):492-3. PMID:18833962. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1740-8261.2008.00415.x>.
- Torman VBL, Coster R, Riboldi J. Normality of variables: diagnosis methods and comparison of some nonparametric tests by simulation. *Rev HCPA*. 2012;32:227-34.
- Norman G, Streiner D, editores. *Biostatistics: the bare essentials*. 3. ed. Hamilton: B.C. Decker; 2014.
- Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011; 10(4):275-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492011000400001>.
- Scotton MF, Miot HA, Abbade LP. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):414-22. PMID:24937814. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142687>.
- Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52-4. PMID:23495371. <http://dx.doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52>.
- Chantarangsi W, Liu W, Bretz F, Kiatsupaibul S, Hayter AJ, Wan F. Normal probability plots with confidence. *Biom J*. 2015;57(1):52-63. PMID:25332051. <http://dx.doi.org/10.1002/bimj.201300244>.
- Sürücü B, Koc E. Assessing the validity of a statistical distribution: some illustrative examples from dermatological research. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):239-42. PMID:18093239. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2007.02629.x>.
- Shapiro SS, Francia R. An approximate analysis of variance test for normality. *J Am Stat Assoc*. 1972;67(337):215-6. <http://dx.doi.org/10.1080/01621459.1972.10481232>.
- Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *J Stat Model Anal*. 2011;2:21-33.
- Henderson AR. Testing experimental data for univariate normality. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):112-29. PMID:16388793. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2005.11.007>.
- Leotti VB, Birck AR, Riboldi J. Comparação dos Testes de Aderência à Normalidade Kolmogorov-smirnov, Anderson-Darling, Cramer-Von Mises e Shapiro-Wilk por Simulação. In: *Anais do 11º Simpósio de Estatística Aplicada à Experimentação Agrônômica*; 2005; Londrina. Florianópolis: UFSC; 2005. 192 p.
- Mendes M, Pala A. Type I error rate and power of three normality tests. *Pak J Info Tech*. 2003;2(2):135-9. <http://dx.doi.org/10.3923/ijtj.2003.135.139>.

14. Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol.* 2016;45(4):648-56. PMID:27556235. <http://dx.doi.org/10.1111/vcp.12390>.
15. Maltenfort M. Understanding a normal distribution of data (Part 2). *Clin Spine Surg.* 2016;29(1):30. PMID:26694624.
16. Bebu I, Mathew T. Comparing the means and variances of a bivariate log-normal distribution. *Stat Med.* 2008;27(14):2684-96. PMID:17907261. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.3080>.
17. Malehi AS, Pourmohamadi F, Angali KA. Statistical models for the analysis of skewed healthcare cost data: a simulation study. *Health Econ Rev.* 2015;5(1):11. PMID:26029491. <http://dx.doi.org/10.1186/s13561-015-0045-7>.
18. Salway R, Wakefield J. Gamma generalized linear models for pharmacokinetic data. *Biometrics.* 2008;64(2):620-6. PMID:17888039. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1541-0420.2007.00897.x>.
19. Tobias S, Carlson JE. Brief report: Bartlett's test of sphericity and chance findings in factor analysis. *Multivariate Behav Res.* 1969;4(3):375-7. PMID:26745847. http://dx.doi.org/10.1207/s15327906mbr0403_8.

Correspondence

Hélio Amante Miot
Universidade Estadual Paulista – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Dermatologia e Radioterapia
Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n - Distrito de Rubião Junior
CEP 18618-687 - Botucatu (SP), Brazil
Tel.: +55 (14) 3882-4922
E-mail: heliomiot@gmail.com

Author information

HAM - Tenured professor, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).