

P-2800

9061

**GENERALIZAÇÃO DOS TESTES
DE SHIRLEY E DE HOUSE**

Belmer Garcia Negrillo

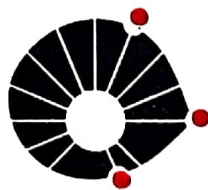
Julho

RP 28/93

RT-IMECC
IM/4061

Relatório de Pesquisa

**Instituto de Matemática
Estatística e Ciência da Computação**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Campinas - São Paulo - Brasil**

**R.P.
IM/28/93**

RESUMO - Williams (1971, 1972), propôs um teste para comparar vários níveis de doses de uma droga, com um zero-nível controle, determinando qual é o menor nível da dose que tem efeito significativo. Shirley (1977), apresenta uma versão não-paramétrica do teste de Williams, na qual as observações são substituídas por seus postos. Williams (1986), faz modificações no teste de Shirley, as quais aumentam o poder deste. House (1986), apresenta uma versão não-paramétrica do teste de Williams, para experimentos em blocos aleatórios, baseado no teste de Friedman. Neste trabalho apresentamos generalizações dos testes de Shirley e House para várias funções escores, as quais permitem selecionar o teste localmente mais poderoso. A seleção da função escore é realizada através de uma análise das observações, utilizando as funções φ_1 e φ_2 (seção 4).

IMECC - UNICAMP
Universidade Estadual de Campinas
CP 6065
13081-970 Campinas SP
Brasil

O conteúdo do presente Relatório de Pesquisa é de única responsabilidade do autor.

Julho - 1993

I. M. E. C. C.
B I E L I O T E C A

GENERALIZAÇÃO DOS TESTES DE SHIRLEY E DE HOUSE

Belmer García Negrillo
UNICAMP - C. POSTAL 6065.

RESUMO:

Williams (1971, 1972) , propôs um teste para comparar vários níveis de doses de uma droga, com um zero-nível controle, determinando qual é o menor nível da dose que tem efeito significativo. Shirley (1977), apresenta uma versão não-paramétrica do teste de Williams, na qual as observações são substituídas por seus postos. Williams (1986), faz modificações no teste de Shirley, as quais aumentam o poder deste. House (1986), apresenta uma versão não-paramétrica do teste de Williams, para experimentos em blocos aleatórios, baseado no teste de Friedman. Neste trabalho apresentamos generalizações dos testes de Shirley e House para várias funções escores, as quais permitem selecionar o teste localmente mais poderoso. A seleção da função escore é realizada através de uma análise das observações, utilizando as funções φ_1 e φ_2 (seção 4).

1.-Em Experimentos completamente aleatorizados.

Suponhamos que k níveis de doses são comparadas com uma zero-dose controle, e os $k+1$ tratamentos são denotados por $0, 1, \dots, k$, em ordem crescente do nível da dose e que r_i são as repetições do i -ésimo nível, para $i = 0, 1, \dots, k$. Seja $N_i = r_0 + r_1 + \dots + r_i$.

Da amostra conjunta de tamanho N_k , determina-se as funções seletoras φ_1 e φ_2 , as quais permitem selecionar a função escore $a(\cdot)$, para obter o teste localmente mais poderoso, Negrillo(1992).

Para i fixo, seja $R_j^{(i)}$ o posto de $X_j^{(i)}$ na amostra conjunta de tamanho N_i , $j = 1, \dots, N_i$ e $a(R_j^{(i)})$ a função escore aplicada a $R_j^{(i)}$.

A Estatística Linear de postos para o h -ésimo grupo e para i fixo, é dada por:

$$T_h^{(i)} = \sum_{j=N_{h-1}+1}^{N_h} a(R_j^{(i)}) / r_h \quad h = 0, 1, \dots, l \quad ; \quad i = 1, \dots, k$$

A Estatística do teste, para i fixo, é :

$$Q_i = \left[\max_{1 \leq u \leq l} \left(\sum_{h=u}^l r_h T_h^{(i)} / \sum_{h=u}^l r_h \right) - T_0^{(i)} \right] \left[\text{var}(a^{(i)}) \left(1/r_1 + 1/r_0 \right) \right]^{-1/2}$$

onde

$$\text{var}(a^{(i)}) = \sum_{j=1}^{N_1} (a(R_j^{(i)}) - \bar{a}_1)^2 / (N_1 - 1)$$

e

$$\bar{a}_1 = \sum_{j=1}^{N_1} a(R_j^{(i)}) / N_1$$

Se as funções escore $a(\cdot)$ satisfazem as condições do teorema de normalidade (Hájek, 1969), as estatísticas $T_h^{(i)}$ têm distribuição assintoticamente normal, assim como, $T_h^{(i)} - T_0^{(i)}$. De Williams (1972) a estatística Q_i tem a mesma distribuição de \bar{t}_1 com infinitos graus de liberdade e para $i=1$, Q_1 tem a distribuição t-student, com infinitos graus de liberdade. Assim, pode-se comparar a estatística Q_i com os valores críticos $\bar{t}_{1,\alpha}$ com infinitos graus de liberdade, tabulados por Williams (1972). Ao nível de significância α o menor nível da dose na qual existe evidência de efeito significativo é a dose l quando $Q_h > \bar{t}_{h,\alpha}$ para $h = l, l+1, \dots, k$ e $Q_{l-1} < \bar{t}_{l-1,\alpha}$.

Se $r_1 \neq r_0$, define-se $w_1 = r_0 / r_1$; neste caso, $\bar{t}_{1,\alpha}$ é substituído por

$$\bar{t}_{1,\alpha}(w_1) = \bar{t}_{1,\alpha} - 10^{-2} \beta (1 - 1/w_1)$$

onde β e $\bar{t}_{1,\alpha}$ são dados na Tabela I.

2.-Em Experimentos com blocos aleatórios.

Suponhamos que k níveis de doses de uma droga são comparados com um zero-nível controle em n blocos, e os $k+1$ tratamentos são denotados por $0,1,\dots,k$, em ordem crescente do nível da dose. Para i níveis fixos da dose, $i = 1,\dots,k$, seja $X_{hj}^{(i)}$ a resposta do h -ésimo nível da dose no j -ésimo bloco, para $h = 0,1,\dots,i$ e $j = 1,\dots,n$, $R_{hj}^{(i)}$ o posto de $X_{hj}^{(i)}$ no j -ésimo bloco com $i+1$ tratamentos.

As funções escores são seleccionadas de acordo com as funções seletoras φ_1 e φ_2 , que são determinadas da amostra de tamanho $N = n(k+1)$.

A Estatística Linear de Postos para o h -ésimo nível e i fixo é:

$$T_h^{(i)} = \sum_{j=1}^n a(R_{hj}^{(i)}) / n \quad \text{para } h = 0,1,\dots,i.$$

e a Estatística do teste para i fixo é dada por:

$$Q_1 = \left\{ \max_{1 \leq u \leq i} \left[\sum_{h=u}^i T_h^{(i)} / (i-u+1) \right] - T_0^{(i)} \right\} \left\{ \text{var}(a^{(i)}) (2/n) \right\}^{-1/2}$$

onde

$$\text{var}(a^{(i)}) = \sum_{j=1}^n \sum_{h=0}^i (a(R_{hj}^{(i)}) - \bar{a}_1)^2 / ni$$

e

$$\bar{a}_1 = \sum_{h=0}^i \sum_{j=1}^n a(R_{hj}^{(i)}) / n(i+1)$$

e comparamos Q_1 com $\bar{t}_{1,\alpha}$, como na seção 1.

Tabela I.- Valores de $\bar{t}_{1,\alpha}$ e β

α / l	níveis da dose							
	1	2	3	4	5	6	8	10
0.01	2.33	2.366	2.377	2.382	2.385	2.386	2.388	2.389
β	1	3	4	5	5	5	5	6
0.05	1.65	1.716	1.739	1.750	1.756	1.760	1.765	1.768
β	1	3	4	5	5	6	6	7

3.- Exemplo.

Foi feito um estudo com ratas onde foi medido o log do peso uterino de ratas imaturas. Foi fixada uma dose controle (0) de estrogênio de stilbestrol de 0.30 u.i. que foi aplicada às ratas. Após isso, em datas oportunas foram aplicadas outras 3 doses. Deseja-se saber qual é a menor dose que tem efeito significativo em relação ao controle.

Tabela II.- Tabela de observações

Ratas	níveis da dose			
	0 (0.30)	1 (0.45)	2 (0.60)	3 (0.75)
1	-0.038	0.083	0.219	0.261
2	0.100	0.138	0.270	0.306
3	0.122	0.197	0.181	0.206
4	0.139	0.197	0.237	0.341
5	0.149	0.232	0.150	0.354
6	0.214	0.251	0.183	0.390
7	0.144	0.173	0.223	0.309

Aplicando o SENP (Sistema para Análise Estatística Não-Paramétrica) verificamos que a função recomendada é a de Van Der Waerden (escores da distribuição normal , função 2), ver seção 4.

Comparação da dose controle e a dose 3, isto é para $l = 3$ fixo, do SENP (blocos completos $c = 4$, $n = 7$, função 2), temos:

Tabela III.- Tabela de postos e escores de Van Der Waerden

bloco(rata)	dose 0		dose 1		dose 2		dose 3	
	R_i	$a(R_i)$	R_i	$a(R_i)$	R_i	$a(R_i)$	R_i	$a(R_i)$
1	1	-0.8416	2	-0.2533	3	0.2533	4	0.8416
2	1	-0.8416	2	-0.2533	3	0.2533	4	0.8416
3	1	-0.8416	3	0.2533	2	-0.2533	4	0.8416
4	1	-0.8416	2	-0.2533	3	0.2533	4	0.8416
5	1	-0.8416	3	0.2533	2	-0.2533	4	0.8416
6	2	-0.2533	3	0.2533	1	-0.8416	4	0.8416
7	1	-0.8416	2	-0.2533	3	0.2533	4	0.8416

$$T_0^{(3)} = -0.07576 \quad T_1^{(3)} = -0.0368 \quad T_2^{(3)} = -0.0478 \quad T_3^{(3)} = 0.8416$$

e $\text{var}(a^{(3)}) = 0.5150$

do que resulta

$$Q_3 = 4.169 \quad \text{e da Tabela I, temos que } \bar{t}_{3, 0.05} = 1.739$$

do que concluímos que a dose 3 têm efeito significativo em relação ao controle.

Comparação da dose controle e a dose 2, isto é para $l = 2$ fixo, do SENP (blocos completos, $c = 3$, $n = 7$, função 2) temos:

$$T_0^{(2)} = -0.5781; \quad T_1^{(2)} = 0.2891; \quad T_2^{(2)} = 0.2891; \quad \text{var}(a^{(2)}) = 0.4550$$

do que resulta

$$Q_2 = 2.4052 \quad \text{e da tabela I, temos que } \bar{t}_{2, 0.05} = 1.716$$

do que concluímos que a dose 2 têm efeito significativo em relação ao controle.

Comparação da dose controle e a dose 1, isto é para $l = 1$ fixo, do SENP (blocos completos, $c = 2$, $n = 7$, função 2), temos:

$$T_0^{(1)} = -0.4307 ; \quad T_1^{(1)} = 0.4307 ; \quad \text{var}(a^{(1)}) = 0.3711$$

do que resulta

$$Q_1 = 2.6456 \text{ e da tabela I, temos que } \bar{t}_{1, 0.05} = 2.33$$

do que concluímos que a dose 1 têm efeito significativo em relação ao controle.

Portanto a dose 1 é a menor dose que tem efeito significativo em relação ao controle. Poder-se-ia iniciar a análise com a dose 1, a seguir a 2 etc., isto é de forma sequencial.

4.- Regras Para a Seleção da Função Escore a(.).

Nossa preocupação principal é a seleção da função escore para obter estimadores mais eficientes e testes localmente mais poderosos, porque a seleção errada dos escores pode acarretar erros maiores que aqueles que cometeríamos utilizando a teoria paramétrica, quando as observações não têm distribuição normal. Para isso utilizamos dois indicadores. Um indicador, para medir a simetria da distribuição das observações, que para uma amostra y_1, \dots, y_N é dada por:

$$\varphi_2 = [\bar{U}(0.05) - \bar{M}(0.5)] / [\bar{M}(0.5) - \bar{L}(0.05)]$$

onde $\bar{U}(\gamma)$, $\bar{M}(\gamma)$ e $\bar{L}(\gamma)$ são as médias aritméticas das $[N\gamma+1]$ maiores, centrais e menores estatísticas de ordem de y , respectivamente; $[]$ significa parte inteira. O outro é um indicador de longitude da cauda da distribuição das observações y , dada por Hogg (1972) e definido como:

$$\varphi_1 = [\bar{U}(0.05) - \bar{L}(0.05)] / [\bar{U}(0.5) - \bar{L}(0.5)]$$

Por exemplo, se $\gamma = 0.05$ e $N = 50$ temos que $[N\gamma + 1] = 3$ e para $\gamma = 0.5$ e $N = 50$ resulta $[N\gamma + 1] = 226$. Assim temos que

$$\bar{U}(0.05) = (y_{(50)} + y_{(49)} + y_{(48)}) / 3$$

$$\bar{L}(0.05) = (y_{(1)} + y_{(2)} + y_{(3)}) / 3$$

$$\bar{M}(0.5) = (y_{(13)} + \dots + y_{(38)}) / 26$$

A seguir sugerimos regras para a seleção da função escore para testes de locação; estes escores satisfazem as restrições dos teoremas de simetria, normalidade e obtenção de testes localmente mais poderosos (Negrillo, 1992).

- 1) Se $1/2 \leq \varphi_2 \leq 2$ e $\varphi_1 < 2$ (simétrica e cauda curta)

Usar escores da distribuição uniforme (Gastwirth), dados por

$$a(R_1) = \begin{cases} (R_1 - g - 1/2) / (N + 1) & \text{se } R_1 < g \\ (R_1 - N + g - 1/2) / (N + 1) & \text{se } R_1 > N - g + 1 \\ 0 & \text{complemento} \end{cases}$$

onde

$$g = [(N+3)/4] \quad [] = \text{parte inteira.}$$

- 2) Se $1/2 \leq \varphi_2 \leq 2$ e $2 \leq \varphi_1 \leq 2.92$ (simétrica e cauda média⁻)

Usar escores da distribuição Normal (Van der Waerden), dados por

$$a(R_1) = \phi^{-1}(R_1 / (N+1))$$

onde ϕ é a distribuição $N(0, 1)$.

- 3) Se $1/2 \leq \varphi_2 \leq 2$ e $2.92 \leq \varphi_1 \leq 3.8$ (simétrica e cauda média⁺)

Usar escores da distribuição logística (Wilcoxon), dados por

$$a(R_1) = R_1 / (N+1) \quad \text{ou} \quad a(R_1) = R_1$$

4) Se $1/2 \leq \varphi_2 \leq 2$ e $\varphi_1 > 3.8$ (simétrica e cauda cumprida)

Usar escores da distribuição exponencial dupla (mediana), dados por

$$a(R_1) = \begin{cases} 1 & \text{se } R_1 > (N+1) / 2 \\ 0 & \text{se } R_1 \leq (N+1) / 2 \end{cases}$$

5) Se $\varphi_2 > 2$ (assimétrica à direita)

Usar os escores

$$a(R_1) = \begin{cases} R_1 / (N+1) & \text{se } R_1 \leq (N+1) / 2 \\ 1 / 2 + 1 / (N+1) & \text{se } R_1 > (N+1) / 2 \end{cases}$$

6) Se $\varphi_2 < 1 / 2$ (assimétrica à esquerda)

Usar os escores

$$a(R_1) = \begin{cases} R_1 / (N+1) & \text{se } R_1 \geq (N+1) / 2 \\ 1 / 2 & \text{se } R_1 < (N+1) / 2 \end{cases}$$

REFERÊNCIAS:

House, E.D. (1986). Anonparametric version of Williams' test for a Randomized Block Design. *Biometrics* 42, 187-190 .

Shirley, E. (1977). A nonparametric equivalent of Williams' test for contrasting increasing dose levels of atrament. *Biometrics* 33, 386-389.

Negrillo, B.G. (1992). Métodos não-paramétricos uni e multivariados. CIAGRI e Serviços Gráficos Degaspari Ltda.

Williams, D.A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero-dose control. *Biometrics* 28, 519-531.

Williams, D.A. (1986). A note on Shirley's nonparametrics test for comparing several dose levels with a zero-dose control. *Biometrics* 42, 183-186.

RELATÓRIOS DE PESQUISA — 1993

- 01/93 On the Convergence Rate of Spectral Approximation for the Equations for Nonhomogeneous Asymmetric Fluids — *José Luiz Boldrini and Marko Rojas-Medar.*
- 02/93 On Fraisse's Proof of Compactness — *Xavier Caicedo and A. M. Sette.*
- 03/93 Non Finite Axiomatizability of Finitely Generated Quasivarieties of Graphs — *Xavier Caicedo.*
- 04/93 Holomorphic Germs on Tsirelson's Space — *Jorge Mujica and Manuel Valdivia.*
- 05/93 Zitterbewegung and the Electromagnetic Field of the Electron — *Jayme Vaz Jr. and Waldyr A. Rodrigues Jr.*
- 06/93 A Geometrical Interpretation of the Equivalence of Dirac and Maxwell Equations — *Jayme Vaz Jr. and Waldyr A. Rodrigues Jr.*
- 07/93 The Uniform Closure of Convex Semi-Lattices — *João B. Prolla.*
- 08/93 Embedding of Level Continuous Fuzzy Sets and Applications — *Marko Rojas-Medar, Rodney C. Bassanezi and Heriberto Román-Flores.*
- 09/93 Spectral Galerkin Approximations for the Navier-Stokes Equations: Uniform in Time Error Estimates — *Marko A. Rojas-Medar and José Luiz Boldrini.*
- 10/93 Semigroup Actions on Homogeneous Spaces — *Luiz A. B. San Martin and Pedro A. Tonelli.*
- 11/93 Clifford Algebra Approach to the Barut-Zanghi Model as a Hamiltonian System — *Jayme Vaz Jr. and Waldyr A. Rodrigues Jr.*
- 12/93 Propagation of Scalar Waves in Layered Media — *Lúcio Tunes dos Santos and Martin Tygel.*
- 13/93 On the Convergence of the NMO-Power Series for a Horizontally Stratified Medium — *Martin Tygel.*
- 14/93 Convergence Rates in the Sobolev H' -Norm of Approximations by Discrete Convolutions — *Sônia M. Gomes.*
- 15/93 On the Choice of the Space Dimension in Ill-Posed Problems — *Cristina Cunha.*
- 16/93 Elliptic Equations in R^2 with Non-linearities in the Critical Range — *D. G. de Figueiredo, O. H. Miyagaki and B. Ruf.*
- 17/93 Drug Kinetics and Drug Resistance in Optimal Chemotherapy — *M. I. S. Costa, J. L. Boldrini and R. C. Bassanezi.*
- 18/93 Chemotherapeutic Treatments Involving Drug Resistance and Level of Normal Cells as a Criterion of Toxicity — *M. I. S. Costa, J. L. Boldrini and R. C. Bassanezi.*
- 19/93 Bifurcation of Singularities of Reversible Systems — *Marco Antonio Teizeira.*

- 20/93 **Sistemas Não Lineares e Fractais** — *Lúcio Tunes dos Santos.*
- 21/93 **New Integral Representation of the Solution of Schrödinger Equation with Arbitrary Potential** — *Rodolfo L. Monaco and Waldyr A. Rodrigues Jr.*
- 22/93 **The Module of Derivations of a Stanley-Reisner Ring** — *Paulo Brumatti and Aron Simis.*
- 23/93 **On the Convergence Rate of Spectral Approximation for the Equations for Chemical Active Fluid** — *Marko Rojas-Medar and Sebastián A. Lorca.*
- 24/93 **Sufficient Conditions for Minima of some Translation Invariant Functionals** — *Orlando Lopes.*
- 25/93 **A Constrained Minimization Problem with Integrals on the Entire Space** — *Orlando Lopes.*
- 26/93 **O Pensamento Reduccionista na Filosofia de Niels Bohr** — *José Emilio Maiorino.*
- 27/93 **On the first curve of the Fučík spectrum of an elliptic operator** — *D.G. de Figueiredo and J.-P. Gossez.*