TESTES DE HIPÓTESES PARA O RISCO RELATIVO
EM ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

GILBERTO ALVARENGA PAULA

ORIENTADOR

PROF. J.NORBERTO W.DACHS

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática,Estatística e Ciências da Computação da Universidade Estadual de Campinas, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Estatística.

Março - 1982.

ERRATA

Onde estiver escrito função distribuição de probabilidade leia-se função de probabilidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao PROF. J.NORBERTO W.DACHS pela orientação e confiança.

Agradeço aos amigos e professores pelos estímulos e ensinamentos.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico(CNP$_q$) pela ajuda financeira.

Dedico

aos meus pais

C O N T E Ú D O

I - INTRODUCÃO

Nas análises de estudos epidemiológicos geralmente a informação sobre os indivíduos é sumarizada numa forma substancialmente reduzida, tal como conjuntos de tabelas 2x2, ou ateavés somente de uma tabela simples 2x2, sendo esses dados reduzidos utilizados na obtenção de resultados estatísticos referentes a medidas epidemiológicas de interesse.

Existem dois tipos básicos de estudos epidemiológicos que são os estudos de Segmento ou estudos de Coortes e os estudos de Caso e Controle. Nos estudos de Segmento grupos de indivíduos que se identificam com a presença ou ausência de alguma característica ou exposição são seguidos através do tempo, para que medidas epidemiológicas relacionadas com alguma doença, possam ser estimadas em cada grupo para posteriores análises estatísticas.Já nos estudos de Caso e Controle, indivíduos com determinadas doenças são comparados com aqueles sem a doença pela frequencia relativa da exposição histórica de ambos, de tal forma que se possa estimar e analisar estatisticamente medidas epidemiológicas de interesse. Existem outros tipos de estudos epidemiológicos que não serão tratados no contexto deste trabalho, pois nos restringiremos apenas aos estudos mencionados acima relacionados com a medida epidemiológica Risco Relativo, compreendido em tabelas de contigência 2x2.

O Risco Relativo é uma medida muito usual em epidemiologia sendo o mesmo definido para uma população como a razão entre a proporção das pessoas expostas ou com alguma característica que possuam uma determinada doença e a proporção das pessoas não expostas ou sem a característica que também possuam a doença. Desde 1951 quando Jerome Cornfield [8] definiu o Risco Relativo procurou-se estimar e testar esta medida, sendo que em alguns casos como nos estudos de Caso e Controle o Odds Ratio é utilizado como uma medida aproximada do Risco Relativo, devido principalmente a algumas propriedades ótimas que o mesmo traz em situações onde a utilização direta do Risco Relativo seria de difícel solução teórica. Já nos estudos de Segmento é possível a utilização direta do Risco Relativo tanto nos casos de estimação, quanto nos casos de testes, podendo o mesmo ser aproximado em algumas situações pelo Odds Ratio. A estimação do Odds Ratio vem sendo muito estudada na literatura, principalmente devido à inexistência de algum estimador que seja não viciado, havendo no entanto propostas de vários estimadores como a de Woolf [28] com modificações / sugeridas por Gart e Zweifel [14] , a de Mantel e Hanszel [19] e a de Birch [3] com modificações feitas por Goodman [15] além de outros menos usuais; e existe ainda trabalhos como por exemplo o de Mckinlay [20] onde o mesmo utiliza métodos de Monte Carlo para uma comparação dos vícios dos principais estimadores do Odds Ratio, ou o trabalho de Breslow [6] que compara diversos estimadores quando o número de tabelas cresce.

Em nosso trabalho, não será tratada diretamente a estimação do Risco Relativo e do Odds Ratio e sim será apresentado uma resenha dos principais testes existentes envolvendo as duas medidas, como também iremos propor um teste alternativo a dois já existentes e um outro inexistente na literatura, o qual chamaremos de "isotônico", sendo o mesmo baseado na teoria desenvolvi da por Barlow et al [1]. Para o último teste, apresentaremos uma complementação utilizando métodos de Monte Carlo onde compararemos o poder do teste isotônico feito para alternativas ordenadas com o poder do teste de razão de verossimilhança feito para alternativas de pelo menos uma diferença.

II - ESTUDOS DE CASO E CONTROLE

II.1. - Introdução

Vamos supor que temos uma população dividida numa tabela de contigência 2x2 da seguinte forma:

	D	$\bar{D}$
C	P_{11}	P_{12}
$\bar{C}$	P_{21}	P_{22}

onde:
- D: Possue uma determinada doença.
- $\bar{D}$: Não possue a doença.
- C: Ter pertencido a uma subclasse.
- $\bar{C}$: Não ter pertencido à subclasse.

sendo P_{ij} as respectivas proporções com $P_{ij}>0$ e

$$\Sigma\ P_{ij} = 1 \text{ para } i,j=1,2.$$

Na literatura é definido :

$\left[P_{11}/(P_{11}+P_{12})\right]$: Risco de contrair a doença para os elementos que pertenceram à subclasse.

$\left[P_{21}/(P_{21}+P_{22})\right]$: Risco de contrair a doença para os elementos que não pertenceram à subclasse.

$RR = \left[P_{11}/(P_{11}+P_{12})\right] / \left[P_{21}/(P_{21}+P_{22})\right]$: Risco Relativo de se contrair a doença, dos que pertenceram em relação aos que não pertenceram à subclasse.

Quando P_{21} e P_{11} são muito pequenos em relação a P_{22} e P_{12}, respectivamente, o Risco Relativo é bem aproximado pelo Odds Ratio, dado por:

$$\psi = \left[P_{11}P_{22}/P_{21}P_{12}\right] \quad \text{com } \psi \in (0,\infty)$$

Amostramos então para essa população, n_1 elementos dentre aqueles que possuem a doença e n_2 elementos dentre aqueles que não possuem a doença, e definimos:

X_1 : número de elementos dentre os n_1, que pertenceram à subclasse.

X_2 : número de elementos dentre os n_2, que não pertenceram à subclasse.

p_1 : probabilidade de um elemento que possue a doença ter pertencido à subclasse.

p_2 : probabilidade de um elemento que não possue a doença ter pertencido à subclasse.

Com essa notação temos que:

$$\psi = \left[p_1(1-p_2)\right] / \left[p_2(1-p_1)\right]$$

E podemos estocasticamente considerar que:

$X_1 \sim b(n_1,p_1)$, $X_2 \sim b(n_2,p_2)$ e as mesmas sejam independentes, onde $b(n,p)$ representa a distribuição Binomial com n tentativas e probabilidade de sucesso p.

Logo a função distribuição de probabilidade conjunta de X_1 e X_2 será dada por:

$$f(x_1,x_2) = P(X_1=x_1,X_2=x_2) =$$

$$\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{x_2} p_1^{x_1}(1-p_1)^{(n_1-x_1)} p_2^{x_2}(1-p_2)^{(n_2-x_2)} I_{A_1}(x_1) I_{A_2}(x_2) =$$

$$= \binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{x_2} (1-p_1)^{n_1}(1-p_2)^{n_2} \exp\Big[x_1 \ell n(\psi) +$$

$$+ (x_1 + x_2)\ell n(p_2/(1-p_2))\Big] I_{A_1}(x_1) I_{A_2}(x_2) \qquad \text{(II.1.1)}$$

onde $A_1 = \{0,1,\ldots,n_1\}$ e $A_2 = \{0,1,\ldots,n_2\}$

Na literatura também é muito utilizada a distribuição condicional de X_1 dadas as marginais fixas$(X_1+X_2=m_1)$, devido principalmente ao fato de a distribuição resultante estar somente em função do Odds Ratio, o que facilita em muito as inferencias sobre o mesmo.

Definimos então:

$$f(x_1 / m_1;\psi) = P_\psi^{X_1/m_1}(X_1=x_1) = P(X_1=x_1 / X_1+X_2=m_1) =$$

$$= \frac{\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1} p_1^{x_1} (1-p_1)^{(n_1-x_1)} p_2^{(m_1-x_1)} (1-p_2)^{(n_2-m_1+x_1)}}{\sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u} p_1^{u} (1-p_1)^{(n_1-u)} p_2^{(m_1-u)} (1-p_2)^{(n_2-m_1+u)}} =$$

$$= \frac{\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1} \psi^{x_1} (1-p_1)^{n_1} p_2^{m_1} (1-p_2)^{(n_2-m_1)}}{\sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u} \psi^{u} (1-p_1)^{n_1} p_2^{m_1} (1-p_2)^{(n_2-m_1)}} =$$

$$= \frac{\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1} \psi^{x_1}}{\sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u} \psi^{u}} \qquad \text{(II.1.2)}$$

onde :

$$\begin{cases} K = \max(0, m_1-n_2) \\ \ell = \min(m_1, n_1) \\ x_1 = K, K+1, \ldots, \ell \\ 0 \leq m_1 \leq n_1+n_2 \\ \text{quando } m_1=0 \text{ ou } m_1=n_1+n_2, \text{ a função distribuição de} \\ \text{probabilidade acima é degenerada em } x_1=0 \text{ e } x_1=n_1 \\ \text{respectivamente.} \end{cases}$$

e temos as seguintes propriedades para (II.1.2) :

(i) - Seja a seguinte transformação: $\theta=\ell n(\psi)$, logo $\theta \in R$

e denotaremos :

$$f(x_1 / m_1;\theta) = \binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1}\exp(\theta x_1) \Big/ \sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{n_1-u}\exp(\theta u) =$$

$$= G(x_1)\exp(\ x_1\theta + W(\theta)\ )$$

onde:

$$\begin{cases} G(x_1) = \binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1} \\ \\ W(\theta) = -\ell n \displaystyle\sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}\exp(\theta u) \end{cases}$$

portanto concluimos que $f(x_1 / m_1;\theta)$ para todo θ é uma família exponencial.

(ii) - Aplicando o teorema 2.3.2 de Bickel[2](ver apêndice A.1), nós concluimos que existem :

$$E_\theta(X_1 / m_1) = -W'(\theta)$$

$$Var_\theta(X_1 / m_1) = -W''(\theta)$$

(iii) - Definindo $\tilde{x}$ como sendo a moda da função distribuição de probabilidade $f(x_1 / m_1;\psi)$ temos que(Cornfield[9]):

$$\frac{(\tilde{x} + 1)(n_2-m_1+\tilde{x}+1)}{(n_1-\tilde{x})(m_1-\tilde{x})} \geqslant \psi \geqslant \frac{\tilde{x}(n_2-m_1+\tilde{x})}{(n_1-\tilde{x}+1)(m_1-\tilde{x}+1)} \qquad \text{(II.1.3)}$$

de fato, pela definição de moda,

$$f(\tilde{x} \;/\; m_1;\psi) \geq f(\tilde{x}-1 \;/\; m_1;\psi)$$

então,

$$\binom{n_1}{\tilde{x}}\binom{n_2}{m_1-\tilde{x}}\psi^{\tilde{x}} \geq \binom{n_1}{\tilde{x}-1}\binom{n_2}{m_1-\tilde{x}+1}\psi^{\tilde{x}-1} \qquad (II.1.4)$$

e

$$f(\tilde{x} \;/\; m_1;\psi) \geq f(\tilde{x}+1 \;/\; m_1;\psi)$$

então,

$$\binom{n_1}{\tilde{x}}\binom{n_2}{m_1-\tilde{x}}\psi^{\tilde{x}} \geq \binom{n_1}{\tilde{x}+1}\binom{n_2}{m_1-\tilde{x}-1}\psi^{\tilde{x}+1} \qquad (II.1.5)$$

desenvolvendo (II.1.4) e (II.1.5) chega-se à desigualdade (II.1.3).

Quando n_1, n_2, m_1 e $n_1+n_2-m_1$ são grandes, podemos escrever:

$$\psi = \frac{\tilde{x}(n_2-m_1+\tilde{x})}{(n_1-\tilde{x})(m_1-\tilde{x})}$$

(iv) - Quando n_1, n_2, m_1 e $n_1+n_2-m_1$ são grandes (Cornfield [9] ou Hannan [16]), temos que :

$$f(x_1 \;/\; m_1;\psi) \simeq \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{1}{2\sigma^2}(x_1-\tilde{x})^2\right\}$$

onde:

$$\sigma^2 = \left[\frac{1}{\tilde{x}} + \frac{1}{n_1-\tilde{x}} + \frac{1}{m_1-\tilde{x}} + \frac{1}{n_2-m_1+\tilde{x}}\right]^{-1}$$

e $\tilde{x}$ satisfaz :

$$\psi = \frac{\tilde{x}(n_2-m_1+\tilde{x})}{(n_1-\tilde{x})(m_1-\tilde{x})}$$

ou seja $X_1 \sim N(\tilde{x},\sigma^2)$.

II.2. - Testes com a população não estratificada

Quando a população não está estratificada, podemos reduzí-la a uma tabela de contigência 2x2 como foi definido em (II.1.) e o Odds Ratio será utilizado como uma aproximação do Risco Relativo.

Procuramos então, obter testes para hipóteses envolvendo o Odds Ratio e por Lehmann [18] pgs. 134 a 140 (ver também apêndice A.2), ao utilizarmos a função distribuição de probabilidade não condicional definida em (II.1.1) quanto a função distribuição de probabilidade condicional definida em (II.1.2), encontraremos sempre os mesmos testes para três possibilidades de hipóteses do Odds Ratio, sendo que, ao supormos a primeira situação, os testes obtidos serão sempre UMPU (Uniformemente Mais Poderoso não Viciado), no entanto, supondo a segunda situação, para duas hipóteses os testes resultantes serão UMP, enquanto que para a restante o teste será UMPU.

As mais usuais situações de testes de hipóteses envolvendo o Odds Ratio são as seguintes:

(i) $H_0: \psi \leq \psi_0$ vs. $H_1: \psi > \psi_0$

(ii) $H_0: \psi \geq \psi_0$ vs. $H_1: \psi < \psi_0$

(iii) $H_0: \psi = \psi_0$ vs. $H_1: \psi \neq \psi_0$

Obtenção dos testes:

(i) $H_0: \psi \leq \psi_0$ (II.2.1)
$H_1: \psi > \psi_0$

Para um nível de significância α, o teste UMP para (II.2.1) se considerarmos (II.1.2) ou UMPU se considerarmos (II.1.1) é dado por:

$$\phi_1(x_1, m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } x_1 > C_0(m_1) \\ \gamma_0(m_1) & \text{quando } x_1 = C_0(m_1) \\ 0 & \text{quando } x_1 < C_0(m_1) \end{cases} \qquad \text{(II.2.2)}$$

onde C_0 e γ_0 saem de:

$$E_{\psi_0}\left[\phi_1(X_1, M_1) \;/\; m_1\right] = \alpha, \text{ para todo } m_1 \text{ sendo } M_1 = X_1 + X_2.$$

Geralmente fica muito difícil o cálculo para se encontrar γ_0 e C_0, havendo no entanto a possibilidade de utilizarmos aproximação normal conforme (iv) de (II.1.). Portanto quando n_1, n_2, m_1 e $n_1+n_2-m_1$ são grandes, teremos o seguinte teste:

$$\phi_1'(x_1, m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } (x_1 - \tilde{x})/\sigma_0 \geq C_0' \\ 0 & \text{quando } (x_1 - \tilde{x})/\sigma_0 < C_0' \end{cases} \qquad \text{(II.2.3)}$$

onde C'_0 se obtem de :

$$P_{\psi_0}^{X_1/m_1}((X_1-\tilde{x})/\sigma_0 \geq C'_0) \approx P(Z \geq C'_0) = \alpha$$

onde $Z \sim N(0,1)$

com :

$$\sigma_0 = \left[\frac{1}{\tilde{x}} + \frac{1}{n_1-\tilde{x}} + \frac{1}{m_1-\tilde{x}} + \frac{1}{n_2-m_1+\tilde{x}}\right]^{-1/2}$$

e $\tilde{x}$ deve satisfazer : $$\psi_0 = \frac{\tilde{x}(n_2-m_1+\tilde{x})}{(n_1-\tilde{x})(m_1-\tilde{x})} \qquad \text{(II.2.4)}$$

Quando $\psi_0 \neq 1$, observamos que (II.2.4) é uma equação quadrática em $\tilde{x}$ sendo que somente uma raíz irá satisfazer a condição para $\tilde{x}$, onde $\max(0,m_1-n_2) \leq \tilde{x} \leq \min(n_1,m_1)$, sendo a mesma sempre dada por(ver apêndice A.3):

$$\tilde{x} = ABS\left\{ABS\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_1+n_2}{\psi_0-1} + m_1 + n_1\right)\right\} - \left[\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_1+n_2}{\psi_0-1} + m_1 + n_1\right)\right\}^2 - \frac{m_1 n_1 \psi_0}{\psi_0-1}\right]^{1/2}\right\}$$

ABS : módulo.

Alguns autores preferem em (II.2.3) a utilização da cor reção de continuidade. Nesse caso, rejeitamos H_o se:

$$\frac{x_1-\tilde{x}-0.5}{\sigma_o} \geq C'_o \qquad (II.2.5)$$

(ii) $\begin{array}{l} H_o: \psi \geq \psi_o \\ H_1: \psi < \psi_o \end{array}$ (II.2.6)

Para um nível de significância α, o teste UMP para (II.2.6) se considerarmos (II.1.2) ou UMPU se considerarmos (II.1.1) é dado por:

$$\phi_2(x_1,m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } x_1<C_o(m_1) \\ \gamma_o(m_1) & \text{quando } x_1=C_o(m_1) \\ 0 & \text{quando } x_1>C_o(m_1) \end{cases} \qquad (II.2.7)$$

onde C_o e γ_o saem de:

$$E_{\psi_o}\left[\phi_2(X_1,M_1) \;/\; m_1\right] = \alpha, \text{ para todo } m_1 \text{ sendo } M_1=X_1+X_2.$$

Similarmente a (i), quando n_1,n_2,m_1 e $n_1+n_2-m_1$ ficam grandes, teremos o seguinte teste:

$$\phi'_2(x_1,m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } (x_1-\tilde{x})/\sigma_o \leq C'_o \\ 0 & \text{quando } (x_1-\tilde{x})/\sigma_o > C'_o \end{cases} \qquad (II.2.8)$$

onde C'_o sai de :

$$P_{\psi_o}^{X_1/m_1}((X_1-\tilde{x})/\sigma_o \leqslant C'_o) \simeq P(Z \leqslant C'_o) = \alpha$$

onde $Z \sim N(0,1)$

com σ_o e $\tilde{x}$ devendo seguir as mesmas relações de (i).

Utilizando correção de continuidade, rejeitamos H_o se:

$$\frac{x_1-\tilde{x}-0.5}{\sigma_o} \leqslant C'_o \qquad (II.2.9)$$

(iii) $H_o: \psi=\psi_o$
$H_1: \psi\neq\psi_o$ (II.2.10)

Para um nível de significância α, o teste UMPU para (II.2.10) se considerarmos (II.1.2) ou (II.1.1) é dado por:

$$\phi_3(x_1,m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } x_1<C_1(m_1) \text{ ou } x_1>C_2(m_1) \\ \gamma_i(m_1) & \text{quando } x_1=C_i(m_1) \ \ i=1,2 \\ 0 & \text{quando } C_1(m_1)<x_1<C_2(m_2) \end{cases} \qquad (II.2.11)$$

onde C_1 e C_2 $(C_1<C_2)$, γ_1 e γ_2 saem de:

$$E_{\psi_o}\left[\phi_3(X_1,M_1)\ /\ m_1\right] = \alpha$$

e

$$E_{\psi_o}\left[X_1\phi_3(X_1,M_1)\ /\ m_1\right] = \alpha E_{\psi_o}\left[X_1\ /\ m_1\right]$$

para todo m_1 sendo $M_1=X_1+X_2$.

Quando n_1,n_2,m_1 e $n_1+n_2-m_1$ são grandes temos o seguinte teste:

$$\phi_3'(x_1,m_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } (x_1-\tilde{x})/\sigma_o \leqslant C_1' \text{ ou } (x_1-\tilde{x})/\sigma_o \geqslant C_2' \\ 0 & \text{quando } C_1' < (x_1-\tilde{x})/\sigma_o < C_2' \end{cases} \qquad \text{(II.2.12)}$$

onde C_1' e C_2' saem de:

$$P_{\psi_o}^{X_1/m_1}((X_1-\tilde{x})/\sigma_o \leqslant C_1') + P_{\psi_o}^{X_1/m_1}((X_1-\tilde{x})/\sigma_o \geqslant C_2') \simeq$$

$$P(Z \leqslant C_1') + P(Z \geqslant C_2') = \alpha \quad \text{tal que } Z \sim N(0,1)$$

e σ_o e $\tilde{x}$ devem seguir as mesmas relações de (i).

No caso de $C_1'=-C_2'$(situação usual), rejeitamos H_o se:

$(x_1-\tilde{x})^2/\sigma_o^2 \geqslant C_3'$ e C_3' sai de $P(\chi_1^2 \geqslant C_3') = \alpha$.

Utilizando correção de continuidade, rejeitamos H_o se:

$$\frac{(|x_1-\tilde{x}|-0.5)^2}{\sigma_o^2} \geqslant C_3' \qquad \text{(II.2.13)}$$

(iv) Caso particular (quando $\psi_o=1$)

Quando $\psi=1 \leftrightarrow P_{11}P_{22}=P_{12}P_{21}$

e nesse caso:

$$P_{1.}P_{.1} = (P_{11}+P_{12})(P_{11}+P_{21}) = P_{11}^2 + P_{11}P_{21} + P_{12}P_{11} + P_{12}P_{21} =$$
$$= P_{11}^2 + P_{11}P_{21} + P_{12}P_{11} + P_{11}P_{22} = P_{11}^2 + P_{11}(1-P_{11}) = P_{11}$$

$$P_{1.}P_{.2} = (P_{11}+P_{12})(P_{12}+P_{22}) = P_{11}P_{12} + P_{11}P_{22} + P_{12}^2 + P_{12}P_{22} =$$
$$= P_{12}^2 + P_{11}P_{12} + P_{12}P_{21} + P_{12}P_{22} = P_{12}^2 + P_{12}(1-P_{12}) = P_{12}$$

$$P_{2.}P_{.1} = (P_{21}+P_{22})(P_{11}+P_{21}) = P_{21}P_{11} + P_{21}^2 + P_{22}P_{11} + P_{22}P_{21} =$$
$$= P_{21}^2 + P_{21}P_{11} + P_{21}P_{22} + P_{12}P_{21} = P_{21}^2 + P_{21}(1-P_{21}) = P_{21}$$

$$P_{2.}P_{.2} = (P_{21}+P_{22})(P_{12}+P_{22}) = P_{21}P_{12} + P_{21}P_{22} + P_{22}P_{12} + P_{22}^2 =$$
$$= P_{22}^2 + P_{22}P_{21} + P_{22}P_{12} + P_{11}P_{22} = P_{22}^2 + P_{22}(1-P_{22}) = P_{22}$$

Portanto quando $\psi=1 \leftrightarrow P_{ij}=P_{i.}P_{.j}$ para $i,j=1,2$; ou seja há independência estocástica na tabela 2x2.

Nesse caso a função distribuição de probabilidade definida em (II.1.2) se reduz a:

$$f(x_1 \;/\; m_1;1) = \frac{\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1}}{\sum_{u=K}^{\ell}\binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}} = \frac{\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1}}{\binom{n_1+n_2}{m_1}}$$

com $K \leq x_1 \leq \ell$ onde $K=\max(0,m_1-n_2)$ e $\ell=\min(m_1,n_1)$.

Ou seja, obtemos a função distribuição de probabilidade de uma distribuição Hipergeométrica, sendo que para a mesma temos que:

$$E_1(X_1 \;/\; m_1) = (n_1m_1)/(n_1+n_2)$$

$$Var_1(X_1 \;/\; m_1) = \frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)}$$

Sob a hipótese de que $\psi=\psi_o=1$, Thomas [26], fez programas que calculam as regiões críticas exatas para os testes ϕ_1,ϕ_2 e ϕ_3; quando n_1,n_2,m_1 e $n_1+n_2-m_1$ são grandes, podemos utilizar aproximação normal para a Hipergeométrica(ver apêndice A.5) e nesse caso, rejeitamos H_o em (II.2.1),(II.2.6) e (II.2.10) se :

$$(1) \quad \left(x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} \right) \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right)^{1/2} \geq C_o'$$

$$(2)\left(x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} \right) \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right)^{1/2} \leqslant -C_0'$$

$$(3)\left(x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} \right)^2 \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right) \geqslant C_3'$$

respectivamente; onde $P(Z \geqslant C_0') = \alpha$, $Z \sim N(0,1)$ e $P(\chi_1^2 \geqslant C_3') = \alpha$.

Utilizando correção de continuidade, rejeitamos H_0 se:

$$(1')\left(x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} - 0.5 \right) \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right)^{1/2} \geqslant C_0'$$

$$(2')\left(x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} - 0.5 \right) \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right)^{1/2} \leqslant -C_0'$$

$$(3')\left(\left| x_1 - \frac{n_1m_1}{(n_1+n_2)} \right| - 0.5 \right)^2 \Big/ \left(\frac{n_1n_2m_1(n_1+n_2-m_1)}{(n_1+n_2)^2(n_1+n_2-1)} \right) \geqslant C_3'$$

respectivamente em (II.2.1),(II.2.6) e (II.2.10).

Birch [3], apresenta uma análise mais detalhada para o caso acima, apresentando inclusive uma aproximação para o poder dos testes quando ψ está próximo de 1.

II.3. - Testes com a população estratificada

Em muitas situações nos estudos de Caso e Controle, há interesse em dividir a população através de uma ou mais covariáveis(sexo,idade,estado civil,etc) para que se possa testar medidas epidemiológicas entre os estratos formados, como por exemplo no caso de estimação do Odds Ratio onde a estratificação em muitos casos é feita para se obter uma estimação mais precisa.

Assim, generalizando as definições dadas em (II.1), adotaremos a seguinte notação :

ψ_k : Odds Ratio no k-ésimo estrato.

As funções distribuições de probabilidades condicional e não condicional serão dadas por:

$$f_k(x_{1k},x_{2k}) = P(X_{1k}=x_{1k} \ , \ X_{2k}=x_{2k}) =$$

$$=\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{x_{2k}} p_{1k}^{x_{1k}}(1-p_{1k})^{(n_{1k}-x_{1k})} p_{2k}^{x_{2k}}(1-p_{2k})^{(n_{2k}-x_{2k})} I_{A_{1k}}(x_{1k}) I_{A_{2k}}(x_{2k})$$

$$=\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{x_{2k}}(1-p_{1k})^{n_{1k}}(1-p_{2k})^{n_{2k}} \exp\Big[(x_{1k}\ln(\psi_k) +$$

$$+ (x_{1k}+x_{2k})\ln(p_{2k}/(1-p_{2k}))\Big] I_{A_{1k}}(x_{1k}) I_{A_{2k}}(x_{2k}) \quad (II.3.1)$$

onde $A_{1k} = \{0,1,\dots,n_{1k}\}$ e $A_{2k} = \{0,1,\dots,n_{2k}\}$

e

$$f_k(x_{1k}/m_{1k};\psi_k) = \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\psi_k^{x_{1k}}}{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\psi_k^{u}} \qquad \text{(II.3.2)}$$

onde:

$$\begin{cases} K_k = \max(0, m_{1k}-n_{2k}) \\ \ell_k = \min(m_{1k}, n_{1k}) \\ x_{1k} = K_k, K_k+1, \ldots, \ell_k \\ 0 \leq m_{1k} \leq n_{1k}+n_{2k} \\ \text{quando } m_{1k}=0 \text{ ou } m_{1k}=n_{1k}+n_{2k} \text{ a função distribuição} \\ \text{de probabilidade acima é degenerada em } x_{1k}=0 \quad \text{e} \\ x_{1k}=n_{1k} \text{ respectivamente.} \end{cases}$$

e seguem as propriedades (i) a (iv) para (II.3.2).

Chamando $\theta_k = \ln(\psi_k)$ segue por (ii) de (II.1.) que:

$$E_{\theta_k}(X_{1k} / m_{1k}) = -W_k'(\theta_k)$$

$$Var_{\theta_k}(X_{1k} / m_{1k}) = -W_k''(\theta_k)$$

onde $\quad W_k(\theta_k) = -\ln \sum_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\theta_k)$

e por (iii) de (II.1.),

$$\frac{(\tilde{x}_k+1)(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k+1)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k)(m_{1k}-\tilde{x}_k)} \geq \hat{\psi}_k \geq \frac{\tilde{x}_k(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k+1)(m_{1k}-\tilde{x}_k+1)}$$

sendo que quando n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$ são grandes:

$$\hat{\psi}_k = \frac{\tilde{x}_k(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k)(m_{1k}-\tilde{x}_k)}$$

para $k=1,2,\ldots,K$.

Iremos considerar as variáveis X_{ik} $i=1,2$ e $k=1,\ldots,K$ mutuamente independentes, e consequentemente as funções distribuições de probabilidades conjuntas condicional e não condicional serão respectivamente dadas por:

$$f(\underset{\sim}{x}_1, \underset{\sim}{x}_2) = \prod_{k=1}^{K} f_k(x_{1k}, x_{2k}) =$$

$$\prod_{k=1}^{K}\left\{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{x_{2k}}(1-p_{1k})^{n_{1k}}(1-p_{2k})^{n_{2k}}\exp\left[(x_{1k}\,\ell n(\psi_k)) + (x_{1k}+x_{2k})\,\ell n(p_{2k}/(1-p_{2k}))\right]\right\} \qquad \text{(II.3.3)}$$

e

$$f(\underset{\sim}{x}_1 / \underset{\sim}{\psi}; \underset{\sim}{m}_1) = P_{\underset{\sim}{\psi}}^{\underset{\sim}{X}/\underset{\sim}{m}_1}(\underset{\sim}{X}_1 = \underset{\sim}{x}_1) =$$

$$\prod_{k=1}^{K}\left[G(x_{1k})\exp(x_{1k}\theta + W_k(\theta_k))\right] =$$

$$= G(\underset{\sim}{x}_1)\exp\left[\sum_{k=1}^{K} x_{1k}\theta_k + \sum_{k=1}^{K} W_k(\theta_k)\right] \qquad \text{(II.3.4)}$$

onde, $$G(\underset{\sim}{x}_1) = \prod_{k=1}^{K} \binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}$$

com, $\underset{\sim}{X}_i = (X_{i1},\ldots,X_{iK})'$ para $i=1,2$.

Podemos verificar fácilmente que em ambos os casos se tem famílias exponenciais.

Temos também que:

$$E_{\underset{\sim}{\theta}}(X_{1.} / \underset{\sim}{m}_1) = \sum_{k=1}^{K} E_{\theta_k}(X_{1k} / m_{1k})$$

$$Var_{\underset{\sim}{\theta}}(X_{1.} / \underset{\sim}{m}_1) = \sum_{k=1}^{K} Var_{\theta_k}(X_{1k} / m_{1k})$$

onde $X_{1.} = \sum_{k=1}^{K} X_{1k}$, $\underset{\sim}{m}_1 = (m_{11},\ldots,m_{1K})'$ e $\underset{\sim}{\theta} = (\theta_1,\ldots,\theta_K)'$.

No caso de estratificação existem duas situações envolvendo o Odds Ratio:

II.3.1. - Quando o Odds Ratio é constante nos estratos

Nessa situação temos que ψ será o mesmo para todo k e como em (II.2.), utilizando Lehmann [13] pgs. 134 a 140, obteremos testes UMP e UMPU para as seguintes situações de hipóteses:

(i) $H_o:\psi\leq\psi_o$ vs. $H_1:\psi>\psi_o$

(ii) $H_o:\psi\geq\psi_o$ vs. $H_1:\psi<\psi_o$

(iii) $H_o:\psi=\psi_o$ vs. $H_1:\psi\neq\psi_o$

Obtenção dos testes:

(i) $$\begin{matrix} H_o:\psi\leq\psi_o \\ H_1:\psi>\psi_o \end{matrix} \qquad (II.3.5)$$

Para um nível de significância α, o teste UMP para (II.3.5) se considerarmos (II.3.4) ou UMPU se considerarmos (II.3.3) é dado por:

$$\phi_1(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{m}_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } \sum_{k=1}^{K} x_{1k} > C_o(\underset{\sim}{m}_1) \\ \gamma_o(\underset{\sim}{m}_1) & \text{quando } \sum_{k=1}^{K} x_{1k} = C_o(\underset{\sim}{m}_1) \\ 0 & \text{quando } \sum_{k=1}^{K} x_{1k} < C_o(\underset{\sim}{m}_1) \end{cases} \qquad (II.3.6)$$

onde C_o e γ_o saem de:

$$E_{\psi_o}\left[\phi_1(\underset{\sim}{X}_1,\underset{\sim}{M}_1) \;/\; \underset{\sim}{m}_1\right] = \alpha \text{ , para todo } \underset{\sim}{m}_1 \text{ sendo } \underset{\sim}{M}_1=\underset{\sim}{X}_1+\underset{\sim}{X}_2 .$$

Como fica muito dofícel o cálculo para se encontrar γ_o e C_o, nos casos de valores grandes de n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$.

para todo k, utilizamos aproximação normal conforme (iv) de(II.1.).

Logo teremos o seguinte teste:

$$\phi_1'(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{m}_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } (x_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.} \geq C_o' \\ 0 & \text{quando } (x_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.} > C_o' \end{cases}$$

onde C_o' sai de:

$$P_{\psi_o}^{\underset{\sim}{X}_1/\underset{\sim}{m}_1}((X_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.} \geq C_o') \simeq P(Z \geq C_o') = \alpha$$

onde $Z \sim N(0,1)$, $\sigma_{ok} = \left[\frac{1}{\tilde{x}_k} + \frac{1}{n_{1k}-\tilde{x}_k} + \frac{1}{m_{1k}-\tilde{x}_k} + \frac{1}{n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k} \right]^{-1/2}$

e $\tilde{x}_k$ deve satisfazer:

$$\psi_o = \frac{\tilde{x}_k(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k)(m_{1k}-\tilde{x}_k)}$$

que para $\psi_o \neq 1$ é uma equação quadrática em $\tilde{x}_k$ e a raíz (como em (II.2.)) deverá ser dada por:

$$\tilde{x}_k = \text{ABS}\left\{ \text{ABS}\left[\frac{1}{2} \left(\frac{n_{1k}+n_{2k}}{\psi_o-1} + m_{1k} + n_{1k} \right) \right] - \right.$$

$$\left. - \left[\left\{ \frac{1}{2} \left(\frac{n_{1k}+n_{2k}}{\psi_o-1} + m_{1k} + n_{1k} \right) \right\}^2 - \frac{m_{1k}n_{1k}\psi_o}{\psi_o-1} \right]^{1/2} \right\}$$

ABS: módulo

Se utilizarmos correção de continuidade, então rejeitamos H_o quando:

$$\frac{x_{1.}-\tilde{x}.-0.5}{\sigma_{o.}} \geqslant C'_o \qquad \text{(II.3.8)}$$

(ii) $H_o:\psi\geqslant\psi_o$
$H_1:\psi<\psi_o$ (II.3.9)

Para testarmos (II.3.9) teremos os mesmos testes de (i) com o sinal da desigualdade invertido.

(iii) $H_o:\psi=\psi_o$
$H_1:\psi\neq\psi_o$ (II.3.10)

Para um nível de significância α, o teste UMPU para (II.3.10) se considerarmos (II.3.3) ou (II.3.4) é dado por:

$$\phi_3(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{m}_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } \sum_{k=1}^{K} x_{1k}<C_1(\underset{\sim}{m}_1) \text{ ou } \sum_{k=1}^{K} x_{1k}>C_2(\underset{\sim}{m}_2) \\ \gamma_i(\underset{\sim}{m}_1) & \text{quando } \sum_{k=1}^{K} x_{1k}=C_i(\underset{\sim}{m}_1) \quad i=1,2 \\ 0 & \text{quando } C_1(\underset{\sim}{m}_1)<\sum_{k=1}^{K} x_{1k}<C_2(\underset{\sim}{m}_1) \end{cases} \qquad \text{(II.3.11)}$$

onde C_1,C_2 $(C_1<C_2)$, γ_1 e γ_2 saem de:

$$E_{\psi_o}\left[\phi_3(\underset{\sim}{X}_1,\underset{\sim}{M}_1) \;/\; \underset{\sim}{m}_1\right] = \alpha$$

e

$$E_{\psi_o}\left[X_{1.}\phi_3(\underset{\sim}{X}_1,\underset{\sim}{M}_1) \;/\; \underset{\sim}{m}_1\right] = \alpha E_{\psi_o}\left[X_{1.} \;/\; \underset{\sim}{m}_1\right]$$

para todo $\underset{\sim}{m}_1$ sendo $\underset{\sim}{M}_1=\underset{\sim}{X}_1+\underset{\sim}{X}_2$.

Quando n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$ ficam grandes para todo k, teremos o seguinte teste:

$$\phi_3'(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{m}_1) = \begin{cases} 1 & \text{quando } (x_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.}\leq C_1' \text{ ou } (x_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.}\geq C_2' \\ 0 & \text{quando } C_1'<(x_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.}< C_2' \end{cases} \qquad \text{(II.3.12)}$$

onde C_1' e C_2' saem de:

$$P_{\psi_o}^{\underset{\sim}{X}_1/\underset{\sim}{m}_1}((X_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.}\leq C_1') + P_{\psi_o}^{\underset{\sim}{X}_1/\underset{\sim}{m}_1}((X_{1.}-\tilde{x}.)/\sigma_{o.}\geq C_2') \simeq$$

$$P(Z\leq C_1') \;+\; P(Z\geq C_2') \;=\alpha \quad \text{tal que } Z \sim N(0,1)$$

e σ_{ok} e $\tilde{x}_k$ devem satisfazer as mesmas relações de (i) para todo k.

Se considerarmos $C_1'=-C_2'$ (situação usual), rejeitamos H_o se:

$$(x_{1.}-\tilde{x}.)^2/\sigma_{o.}^2\geq C_3' \quad \text{e} \quad C_3' \text{ é tal que } P(\chi_1^2\geq C_3') =$$

Utilizando correção de continuidade, rejeitamos H_o se:

$$\frac{(|x_{1.}-\tilde{x}.| - 0.5)^2}{\sigma_{o.}^2} \geq C_3' \qquad \text{(II.3.13)}$$

(iv) Caso particular(quando $\psi_o=1$)

Quando $\psi_k=1 \leftrightarrow P_{11k}P_{22k}=P_{21k}P_{12k}$ para todo k

e nesse caso(similarmente a (iv) de (II.2.)):

$$P_{1.k}P_{.1k} = P^2_{11k} + P_{11k}(P_{..k}-P_{11k}) = P_{11k}P_{..k}$$

$$P_{1.k}P_{.2k} = P^2_{12k} + P_{12k}(P_{..k}-P_{12k}) = P_{12k}P_{..k}$$

$$P_{2.k}P_{.1k} = P^2_{21k} + P_{21k}(P_{..k}-P_{21k}) = P_{21k}P_{..k}$$

$$P_{2.k}P_{.2k} = P^2_{22k} + P_{22k}(P_{..k}-P_{22k}) = P_{22k}P_{..k}$$

para $k=1,\ldots,K$

Portanto quando $\psi_k=1 \leftrightarrow P_{ijk}=(P_{i.k}P_{.jk})/P_{..k}$ para $i,j=1,2$ e $k=1,\ldots,K$, ou seja, há independência estocástica parcial na k-ésima tabela.

Nesse caso a função distribuição de probabilidade(II.3.2) se reduz para todo k a:

$$f_k(x_{1k}/m_{1k};1)=\frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}}{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}} = \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}}{\binom{n_{1k}+n_{2k}}{m_{1k}}}$$

com $K_k \leq x_{1k} \leq \ell_k$ onde $K_k=\max(0,m_{1k}-n_{2k})$ e $\ell_k=\min(m_{1k},n_{1k})$.

E como em (iv) de (II.2.) obtemos a função distribuição de probabilidade de uma distribuição hipergeométrica, onde:

$$E_1(X_{1k} / m_{1k}) = (n_{1k} m_{1k})/(n_{1k}+n_{2k})$$

$$Var_1(X_{1k} / m_{1k}) = \frac{n_{1k} n_{2k} m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{1k}-1)}$$

E novamente citamos Thomas [26] que fez programas que calculam as regiões críticas exatas para os testes ϕ_1, ϕ_2 e ϕ_3 desta secção. Nos casos de n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$ serem grandes para todo k, podemos utilizar aproximação normal, sendo H_o rejeitada em (II.3.5), (II.3.9) e (II.3.10) se:

$$(1) \left(x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k} m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})} \right) \Big/ \sum_{k=1}^{K} \left(\frac{n_{1k} n_{2k} m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)} \right)^{1/2} \geq C_o'$$

$$(2) \left(x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k} m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})} \right) \Big/ \sum_{k=1}^{K} \left(\frac{n_{1k} n_{2k} m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)} \right)^{1/2} \leq -C_o'$$

$$(3) \left(x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k} m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})} \right)^2 \Big/ \sum_{k=1}^{K} \left(\frac{n_{1k} n_{2k} m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)} \right) \geq C_3'$$

respectivamente,

onde $P(Z \geq C_o') = \alpha$ com $Z \sim N(0,1)$ e $P(\chi_1^2 \geq C_3') = \alpha$.

Utilizando correção de continuidade, rejeitamos H_o se:

$$(1')\left(x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k}m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})} - 0.5\right) / \sum_{k=1}^{K}\left(\frac{n_{1k}n_{2k}m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)}\right)^{1/2} \geq C'_o$$

$$(2')\left(x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k}m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})} - 0.5\right) / \sum_{k=1}^{K}\left(\frac{n_{1k}n_{2k}m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)}\right)^{1/2} \leq C'_o$$

$$(3')\left(\left| x_{1.} - \sum_{k=1}^{K} \frac{n_{1k}m_{1k}}{(n_{1k}+n_{2k})}\right| - 0.5\right)^2 / \sum_{k=1}^{K}\left(\frac{n_{1k}n_{2k}m_{1k}(n_{1k}+n_{2k}-m_{1k})}{(n_{1k}+n_{2k})^2(n_{1k}+n_{2k}-1)}\right) \geq C'_3$$

respectivamente em (II.3.5),(II.3.9) e (II.3.10).

Novamente citamos Birch [3] que apresenta uma aproximação para o poder dos testes acima quando ψ está próximo de 1.

(v) Quando o número de tabelas cresce.

Para o k-ésimo estrato temos:

$$f_k(x_{1k}/m_{1k};\psi_k) = \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\psi_k^{x_{1k}}}{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\psi_k^{u}}$$

se chamarmos $\theta_k=\ell n(\psi_k)$, logo

$$f_k(x_{1k}/m_{1k};\ \theta_k) = \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\exp(x_{1k}\theta_k)}{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\theta_k)}$$

Considerando que o Odds Ratio é o mesmo nos estratos , teremos a função distribuição de probabilidade conjunta:

$$f(\underset{\sim}{x}_1/\underset{\sim}{m}_1;\ \theta) = \prod_{k=1}^{K}\left\{\frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\exp(x_{1k}\theta)}{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\theta)}\right\}$$

Se queremos testar:

$H_0\ :\theta=\theta_0$

$H_1\ :\theta\neq\theta_0$

equivale testarmos :

$H'_0\ :\psi=\psi_0$

$H'_1\ :\psi\neq\psi_0$ onde $\psi_0 = \exp(\theta_0)$

Considerando a situação onde as frequencias nas tabelas são fixas e o número de tabelas cresce, iremos aplicar o teste da razão de verossimilhança, dado por:

$$\lambda(\underset{\sim}{x}_1) = \frac{\sup\limits_{\theta=\theta_0} L(\theta \,/\, \underset{\sim}{x}_1)}{\sup\limits_{\theta \in R} L(\theta \,/\, \underset{\sim}{x}_1)}$$

onde L: função de verossimilhança,

$$\sup_{\theta=\theta_0} L(\theta/\underset{\sim}{x}_1) = \prod_{k=1}^{K} \left\{ \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}} \exp(x_{1k}\theta_0)}{\sum\limits_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\theta_0)} \right\}$$

e

$$\sup_{\theta \in R} L(\theta/\underset{\sim}{x}_1) = \prod_{k=1}^{K} \left\{ \frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}} \exp(x_{1k}\tilde{\theta})}{\sum\limits_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\tilde{\theta})} \right\}$$

onde $\tilde{\theta}$ é a estimativa de m.v.(máxima verossimilhança) de θ .

Se escrevermos a função de verossimilhança conjunta na forma exponencial, temos que:

$$L(\theta \,/\, \underset{\sim}{x}_1) = G(\underset{\sim}{x}_1)\exp\{\theta x_{1.} + \sum_{k=1}^{K} \Psi_k(\theta_k)\}$$

onde:

$$\begin{cases} G(\underset{\sim}{x}_1) = \prod_{k=1}^{K} \binom{n_{1k}}{x_{1k}} \binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}} \\ \\ W_k(\theta) = -\ell n \displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u} \binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\theta) \end{cases}$$

Tomando logarítmo :

$$\ell n(L) = \ell n(G(\underset{\sim}{x}_1)) + \theta x_{1.} + \sum_{k=1}^{K} W_k(\theta)$$

Calculando a primeira e segunda derivadas em θ obtemos:

$$\frac{d\ell n(L)}{d\theta} = x_{1.} + \sum_{k=1}^{K} W_k'(\theta)$$

$$\frac{d^2 \ell n(L)}{d\theta^2} = \sum_{k=1}^{K} W_k''(\theta)$$

Utilizando o teorema 2.3.2 de Bickel [2], obtemos:

$$\left.\begin{array}{l} W_k'(\theta) = -E_\theta(X_{1k} / m_{1k}) \\ \\ W_k''(\theta) = -Var_\theta(X_{1k} / m_{1k}) \end{array}\right. \quad \text{para } k=1,\ldots,K$$

Logo(exceto para o caso degenerado), e para todo k,

$$-\infty < W_k''(\theta) < 0 \quad \text{e o} \quad \tilde{\theta} \text{ tal que } \sum_{k=1}^{K} W_k'(\tilde{\theta}) = -x_{1.}$$

nos dá ponto de máximo.

Portanto a estimativa de máxima verossimilhança para θ sai de :

$$\sum_{k=1}^{K}\left\{\frac{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k} u\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\tilde{\theta})}{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\tilde{\theta})}\right\} - x_{1.} = 0$$

O polinômio acima é de grau $\sum_{k=1}^{K}\ell_k$ e como mostraremos em (II.3.2.), $\tilde{\theta}$ será a única raíz positiva(se existir) do mesmo.

Consequentemente,

$$\lambda(\underset{\sim}{X}_1) = \frac{\displaystyle\prod_{k=1}^{K}\left\{\frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\exp(\theta_0 x_{1k})}{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(\theta_0 u)}\right\}}{\displaystyle\prod_{k=1}^{K}\left\{\frac{\binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-x_{1k}}\exp(\tilde{\theta} x_{1k})}{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(\tilde{\theta} u)}\right\}}$$

e quando $K \to \infty$ $-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{X}_1) \xrightarrow{L} \chi^2_1$, por Wilks [27] pg. 419 .

Quando $\beta_j=0$ ($\psi=1$), $\lambda(\underset{\sim}{x}_1)$ se reduz a:

$$\prod_{k=1}^{K}\left\{\frac{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(\tilde{\delta}u)}{\displaystyle\binom{n_{1k}+n_{2k}}{m_{1k}}\exp(\tilde{\delta}x_{1k})}\right\}$$

E $-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{x}_1)$ será dado por:

$$-2\sum_{k=1}^{K}\left\{\ell n\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(\tilde{\delta}u) - \tilde{\delta}x_{1k} - \right.$$

$$\left. -\ell n\binom{n_{1k}+n_{2k}}{m_{1k}}\right\} = 2\left[\tilde{\delta}x_{1.} - \ell n\prod_{k=1}^{K}M_k(\tilde{\delta})\right]$$

onde:

$$M_k(\tilde{\delta}) = \left[\frac{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(\tilde{\delta}u)}{\displaystyle\binom{n_{1k}+n_{2k}}{m_{1k}}}\right]$$

II.3.2. - Quando o Odds Ratio não é constante nos estratos

Nessa situação há a necessidade de testar-se a homogenidade do Odds Ratio nos estratros. Para tal, podemos utilizar tanto a função distribuição de probabilidade não condicional definida em (II.3.1) quanto a função distribuição de probabilidade condicional definida em (II.3.2), sendo que a utilização da última deve ser feita quando as marginais das tabelas forem consideradas fixas.

Iremos então apresentar três testes para a situação acima, sendo que o segundo(com as marginais fixas) ainda não foi apresentado na literatura, talvez pelo trabalhoso desenvolvimento teórico que o mesmo exige ou pelo fato de que considerar as marginais fixas não tenha muito sentido prático; mesmo assim, no desenvolvimento teórico aparecem situações de muito interesse, como a estimação do Odds Ratio pelo critério da máxima verossimilhança , pois o mesmo não possue um estimador não viciado ou pelo menos um viciado que tenha sempre menor vício, e o estimador de máxima verossimilhança condicional pode em muitos casos dar boas estimativas(ver Mckinlay [20]).

Temos então as seguintes situações:

(i) Utilizando a função distribuição de probabilidade não condicional (II.3.1), queremos testar:

$$H_0 : \frac{p_{11}(1-p_{21})}{p_{21}(1-p_{11})} = \ldots = \frac{p_{1K}(1-p_{2K})}{p_{2K}(1-p_{1K})}$$

$$H_1 : \frac{p_{1i}(1-p_{2i})}{p_{2i}(1-p_{1i})} \neq \frac{p_{1j}(1-p_{2j})}{p_{2j}(1-p_{ij})} \quad \text{para algum } i \neq j$$

Definimos:

$$\Omega = \{ \underset{\sim}{p} = (p_{11},p_{21},\ldots,p_{1K},p_{2K})' \; ; \; p_{ij}>0 \;\; i=1,2 \text{ e } j=1,\ldots,K\}$$

e

$$\Omega_0 = \{\underset{\sim}{p}=(p_{11},p_{21},\ldots,p_{1K},p_{2K})'; \; \frac{p_{11}(1-p_{21})}{p_{21}(1-p_{11})} = \ldots = \frac{p_{1K}(1-p_{2K})}{p_{2K}(1-p_{1K})} \text{ e}$$

$$p_{ij}>0 \text{ para } i=1,2 \text{ e } j=1,\ldots,K\}$$

Aplicamos então o teste da razão de verossimilhança, dado por:

$$\lambda(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2) = \frac{\sup\limits_{\underset{\sim}{p}\in\Omega_0} L(\underset{\sim}{p} \,/\, \underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2)}{\sup\limits_{\underset{\sim}{p}\in\Omega} L(\underset{\sim}{p} \,/\, \underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2)}$$

onde L : função de verossimilhança .

E temos que:

$$\sup_{\underset{\sim}{p}\in\Omega} L(\underset{\sim}{p} \,/\, \underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2) =$$

$$\prod_{k=1}^{K} \binom{n_{1k}}{x_{1k}}\binom{n_{2k}}{x_{2k}} \hat{p}_{1k}^{\,x_{1k}} (1-\hat{p}_{1k})^{(n_{1k}-x_{1k})} \hat{p}_{2k}^{\,x_{2k}} (1-\hat{p}_{2k})^{(n_{2k}-x_{2k})}$$

onde $\hat{p}_{ik} = (x_{ik}/n_{ik})$ para $i=1,2$ e $k=1,\ldots,K$.

E para encontrarmos $\sup_{\underset{\sim}{p} \in \Omega} L(\underset{\sim}{p}/ \underset{\sim}{x}_1, \underset{\sim}{x}_2)$ devemos obter um $\psi > 0$ tal que :

$$\psi = \frac{p_{11}(1-p_{12})}{p_{12}(1-p_{11})} = \ldots = \frac{p_{1K}(1-p_{2K})}{p_{2K}(1-p_{1K})} \quad \text{dadas as observações}$$

$$\longleftrightarrow$$

$$\begin{aligned} \psi &= \frac{E(X_{11}/\psi)\{n_{21}-m_{11} + E(X_{11}/\psi)\}}{\{n_{11}-E(X_{11}/\psi)\}\{m_{11}-E(X_{11}/\psi)\}} = \\ &= \qquad \ldots \qquad = \qquad (II.3.14) \\ &= \frac{E(X_{1K}/\psi)\{n_{2K}-m_{1K} + E(X_{1K}/\psi)\}}{\{n_{1K}-E(X_{1K}/\psi)\}\{m_{1K}-E(X_{1K}/\psi)\}} \end{aligned}$$

com a condição de que $\sum_{i=1}^{K} E(X_{1i}/\psi) = x_{1.}$ (ver Morton [22] ou Gart [12]).

Logo temos um sistema com K+1 equações e K+1 incógnitas que deve ser resolvido iterativamente.

Para efeito de computação, quando $\psi \neq 1$, podemos escrever (ver apêndice A.4) $E(X_{1i}/\psi)$ $(i=1,\ldots,K)$ como:

$$E(X_{1i}/\psi) = \mathrm{ABS}\left\{ \mathrm{ABS}\left\{ \frac{1}{2}\left(\frac{n_{1i}+n_{2i}}{\psi-1} + m_{1i} + n_{1i} \right)\right\} - \right.$$

$$\left. - \left[\left\{ \frac{1}{2}\left(\frac{n_{1i}+n_{2i}}{\psi-1} + m_{1i} + n_{1i}\right)\right\}^2 - \frac{m_{1i}n_{1i}\psi}{\psi-1}\right]^{1/2}\right\} \quad (II.3.15)$$

ABS : módulo.

As equações (II.3.14) e (II.3.15) podem ser resolvidas iterativamente para $\hat{\psi}$ por sucessivas aproximações.

Um algorítmo é proposto por Gart [13], sendo que é utilizado como valor inicial do procedimento iterativo para $\hat{\psi}$ o valor do estimador proposto por Mantel e Hanszel [19], dado por:

$$\hat{\psi}_{M-H} = \sum_{i=1}^{K} \left[\frac{x_{1i}(n_{2i}-x_{2i})}{n_{1i}+n_{2i}} \right] \Big/ \sum_{i=1}^{K} \left[\frac{x_{2i}(n_{1i}-x_{1i})}{n_{1i}+n_{2i}} \right] \qquad (II.3.16)$$

Sob H_o e para $i=1,\ldots,K$ temos que:

$$\hat{p}_{1i_o} = \frac{E(X_{1i}/\hat{\psi})}{n_{1i}} = \frac{\hat{a}_i}{n_{1i}}$$

$$(1-\hat{p}_{1i_o}) = \frac{n_{1i}-E(X_{1i}/\hat{\psi})}{n_{1i}} = \frac{\hat{b}_i}{n_{1i}}$$

$$\hat{p}_{2i_o} = \frac{m_{1i}-E(X_{1i}/\hat{\psi})}{n_{2i}} = \frac{\hat{c}_i}{n_{2i}}$$

$$(1-\hat{p}_{2i_o}) = \frac{n_{2i}-m_{1i}+E(X_{1i}/\hat{\psi})}{n_{2i}} = \frac{\hat{d}_i}{n_{2i}}$$

E consequentemente,

$$\lambda(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2) =$$

$$= \prod_{i=1}^{K} \left\{ \frac{\binom{n_{1i}}{x_{1i}}\binom{n_{2i}}{x_{2i}} \hat{p}_{1i_o}^{\,x_{1i}} (1-\hat{p}_{1i_o})^{(n_{1i}-x_{1i})} \hat{p}_{2i_o}^{\,x_{2i}} (1-\hat{p}_{2i_o})^{(n_{2i}-x_{2i})}}{\binom{n_{1i}}{x_{1i}}\binom{n_{2i}}{x_{2i}} \hat{p}_{1i}^{\,x_{1i}} (1-\hat{p}_{1i})^{(n_{1i}-x_{1i})} \hat{p}_{2i}^{\,x_{2i}} (1-\hat{p}_{2i})^{(n_{2i}-x_{2i})}} \right\} =$$

$$= \prod_{i=1}^{K} \left\{ \left(\frac{\hat{a}_i}{x_{1i}}\right)^{x_{1i}} \cdot \left(\frac{\hat{b}_i}{n_{1i}-x_{1i}}\right)^{(n_{1i}-x_{1i})} \cdot \left(\frac{\hat{c}_i}{x_{2i}}\right)^{x_{2i}} \cdot \left(\frac{\hat{d}_i}{n_{2i}-x_{2i}}\right)^{(n_{2i}-x_{2i})} \right\}$$

e

$$-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2) =$$

$$= -2\left\{ \sum_{i=1}^{K} x_{1i}\,\ell n\left(\frac{\hat{a}_i}{x_{1i}}\right) + (n_{1i}-x_{1i})\,\ell n\left(\frac{\hat{b}_i}{n_{1i}-x_{1i}}\right) + \right.$$

$$\left. + \; x_{2i}\,\ell n\left(\frac{\hat{c}_i}{x_{2i}}\right) + (n_{2i}-x_{2i})\,\ell n\left(\frac{\hat{d}_i}{n_{2i}-x_{2i}}\right) \right\} \quad \text{(II.3.17)}$$

e por Wilks [27] pg. 419 , sob H_o, $-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{X}_1,\underset{\sim}{X}_2) \xrightarrow{L} \chi^2_{K-1}$ quando $n_{..} \to \infty$.

Portanto para grandes valores de $n_{..}$, rejeitamos H_o para um nível de significância α se:

$$-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{x}_1,\underset{\sim}{x}_2) \geq c \quad \text{tal que} \quad P(\chi^2_{K-1} \geq c) = \alpha \ .$$

(ii) - Utilizando a função distribuição de probabilidade condicional (II.3.2), queremos testar:

$$H_o : \psi_1 = \ldots = \psi_K \qquad \text{(II.3.18)}$$
$$H_1 : \psi_i \neq \psi_j \text{ para algum } i \neq j$$

se chamarmos $\theta_k = \ell n(\psi_k)$ $(k=1,\ldots,K)$ equivale testarmos:

$$H_o : \theta_1 = \ldots = \theta_K \qquad \text{(II.3.19)}$$
$$H_1 : \theta_i \neq \theta_j \text{ para algum } i \neq j$$

Teremos as seguintes situações:

(a) Teste com o estimador de máxima verossimilhança exato.

Definimos:

$\Omega = \{ \underset{\sim}{\theta} = (\theta_1, \ldots, \theta_K)'$ tal que $\theta_k \in (-\infty, \infty)$ para $k=1,\ldots,K$ }

e

$\Omega_o = \{ \theta_1 = \ldots = \theta_K \in (-\infty, \infty) \}$

A função de verossimilhança será dada por:

$$L(\underset{\sim}{\theta}/\underset{\sim}{x}_1) = G(\underset{\sim}{x}_1) \exp\left[\sum_{k=1}^{K} x_{1k}\theta_k + \sum_{k=1}^{K} \Psi_k(\theta_k) \right]$$

sendo $G(\underset{\sim}{x}_1)$ e $\Psi_k(\theta_k)$ para $k=1,\ldots,K$ definidos conforme (II.3.).

Aplicamos então o teste da razão de verossimilhança:

$$\lambda(\underset{\sim}{x}_1) = \frac{\sup\limits_{\underset{\sim}{\theta}\,\varepsilon\,\Omega_o} L(\underset{\sim}{\theta}/\underset{\sim}{x}_1)}{\sup\limits_{\underset{\sim}{\theta}\,\varepsilon\,\Omega} L(\underset{\sim}{\theta}/\underset{\sim}{x}_1)}$$

Quando $\underset{\sim}{\theta}\,\varepsilon\,\Omega$, para encontrarmos o sup(L), calculamos $\ell n(L)$ e derivando em $\underset{\sim}{\theta}$, obtemos:

$$\frac{d\ell n(L)}{d\underset{\sim}{\theta}} = \begin{bmatrix} x_{11} + W_1'(\theta_1) \\ \\ \cdots \\ \\ x_{1K} + W_K'(\theta_K) \end{bmatrix}$$

Utilizando o teorema 3.3.2 de Bickel[1]para a função distribuição de probabilidade definida em (II.3.4), ao igualarmos a primeira derivada acima a zero, temos que uma solução será a estimativa de m.v. para $\underset{\sim}{\theta}$. Logo $\hat{\theta}_k$ (estimativa de m.v. de θ_k em Ω) é uma solução de:

$$-W_k'(\hat{\theta}_k) = x_{1k}$$

ou seja,

$$\frac{\sum\limits_{u=K_k}^{\ell_k} u \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\hat{\theta}_k)}{\sum\limits_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \exp(u\hat{\theta}_k)} = x_{1k} \quad \text{para } k=1,\ldots,K$$

Como $\tilde{\psi}_k=\exp(\tilde{\theta}_k)$ logo $\tilde{\psi}_k$ será solução de:

$$\sum_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}(u-x_{1k})\tilde{\psi}_k^u = 0$$

que é um polinômio de grau $\ell_k=\min(n_{1k},m_{1k})$ para $k=1,\ldots,K$

Para um k qualquer, se chamarmos:

$a=K_k$, $b=\ell_k$, $c=x_{1k}$ e $x=\tilde{\psi}_k$, então o polinômio acima poderá ser escrito como:

$$-a_a x^a - a_{a+1}x^{a+1} - \ldots - a_{c-1}x^{c-1}+a_{c+1}x^{c+1}+\ldots+a_b x^b = 0 \tag{II.3.20}$$

onde:

$$a_u = \binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}|u-c| \quad \text{para } u=a,\ldots,b\,.$$

Fazendo o mesmo procedimento para encontrarmos $\tilde{\theta}$ sob H_o, (onde $\tilde{\theta}$ é a estimativa de m.v. de $\theta=\theta_1=\ldots=\theta_K$), temos que $\tilde{\theta}$ é uma solução de:

$$\sum_{k=1}^{K}\left\{\frac{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k} u\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\tilde{\theta})}{\displaystyle\sum_{u=K_k}^{\ell_k}\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\exp(u\tilde{\theta})}\right\} = x_{1.}$$

como $\tilde{\psi}=\exp(\tilde{\beta})$, então $\tilde{\psi}$ será solução de:

$$\prod_{k=1}^{K}\left\{\sum_{u=K_k}^{\ell_k}(u-x_{1.}/K)\binom{n_{1k}}{u}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-u}\tilde{\psi}^{u}\left[\prod_{\substack{i=1\\ i\neq k}}^{K}\sum_{u=K_i}^{\ell_i}\binom{n_{1i}}{u}\binom{n_{2i}}{m_{1i}-u}\tilde{\psi}^{u}\right]\right\}=0$$

que é um polinômio de grau $\sum_{k=1}^{K}\ell_k$.

Se chamarmos:

$a=\sum_{k=1}^{K}K_k$, $b=\sum_{k=1}^{K}\ell_k$, $c=x_{1.}$ e $x=\tilde{\psi}$, então o polinômio acima poderá ser escrito como:

$$-a_a x^{a}-a_{a+1}x^{a+1}-\ldots-a_{c-1}x^{c-1}+a_{c+1}x^{c+1}+\ldots+a_b x^{b}=0 \qquad \text{(II.3.21)}$$

onde:

$$a_s=|s-c|\prod_{k=1}^{K}\binom{n_{1k}}{f_{ks}}\binom{n_{2k}}{m_{1k}-f_{ks}}$$

e os f_{ks}'s são tais que $\sum_{k=1}^{K}f_{ks}=s$ com $s=a,\ldots,b$.

Pelo teorema do Sinal, de Descartes [10], ambos os polinômios acima possuem no máximo uma raíz positiva, sendo que, quando esta existir, a mesma será a estimativa de m.v. para o Odds Ratio. Não teremos raíz positiva para os polinômios acima(ver apêndice A.6) quando pelo menos uma das frequencias observadas de um mesmo tipo ou de mesma diagonal for igual a zero em cada tabela.

Então conhecendo $\tilde{\psi}$, $\tilde{\psi}_1$, $\tilde{\psi}_2$, ... , $\tilde{\psi}_K$, no teste da razão de verossimilhança, rejeitamos H_o se:

$$\lambda(\underset{\sim}{x}_1) = \left\{ \frac{\prod_{k=1}^{K} \left[\tilde{\psi}^{x_{1k}} \Big/ \sum_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u} \binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \tilde{\psi}^{u} \right]}{\prod_{k=1}^{K} \left[\tilde{\psi}_k^{x_{1k}} \Big/ \sum_{u=K_k}^{\ell_k} \binom{n_{1k}}{u} \binom{n_{2k}}{m_{1k}-u} \tilde{\psi}_k^{u} \right]} \right\} \leq C^*$$

tal que $P_{H_o}\{\lambda(\underset{\sim}{X}_1) \leq C^*\} = \alpha$ onde α: nível de significância.

(b) Teste com o estimador de m.v. assintótico.

Quando n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$ são grandes para todo k, temos que :

$$E_{\psi_k}(X_{1k}/m_{1k}) = \tilde{x}_k \text{ para } k=1,\dots,K$$

e consequentemente

$$E_{\underset{\sim}{\psi}}(X_{1.}/\underset{\sim}{m}_1) = \tilde{x}. \quad \text{e} \quad \psi_k = \frac{\tilde{x}_k(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k)(m_{1k}-\tilde{x}_k)} \quad \text{para todo } k .$$

Portanto nessa situação a estimativa de m.v. para ψ_k em Ω será dada por:

$$\tilde{\psi}_k = \frac{x_{1k}(n_{2k}-m_{1k}+x_{1k})}{(n_{1k}-x_{1k})(m_{1k}-x_{1k})} \qquad \text{pois } \tilde{x}_k=x_{1k} \quad (k=1,\ldots,K)$$

e a estimativa de m.v. para ψ em Ω_o será a solução do seguinte sistema de equações:

$$\sum_{k=1}^{K} \tilde{x}_k = x_{1.}$$

e

$$\tilde{\psi} = \frac{\tilde{x}_k(n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k)}{(n_{1k}-\tilde{x}_k)(m_{1k}-\tilde{x}_k)} \qquad \text{para } k=1,\ldots,K$$

O sistema acima possue K+1 equações e K+1 incógnitas, devendo ser resolvido iterativamente; o mesmo é similar ao sistema apresentado em (i) para a obtenção da estimativa de m.v. do Odds Ratio sob H_o, utilizando a função distribuição de probabilidade não condicional. Portanto o estimador de m.v. para o Odds Ratio sob H_o, tanto utilizando a função distribuição de probabilidade condicional para grandes valores quanto a função distribuição de probabilidade não condicional, é o mesmo.

(iii) Teste aproximado.

Utilizando o fato de que a função distribuição de probabilidade condicional definida em (II.3.2) quando n_{1k}, n_{2k}, m_{1k} e $n_{1k}+n_{2k}-m_{1k}$ crescem para todo k, se aproxima à função densidade de uma variável com distribuição Normal de média $\tilde{x}_k$ e variancia σ_k^2, recentemente Heilbron [17] e Breslow [7] mencionaram o seguinte teste aproximado para testar-se a homogenidade do Odds Ratio nos estratos:

$$\chi^2_{homog} = \sum_{k=1}^{K} \{ x_{1k} - \hat{E}(X_{1k}/\hat{\psi}) \}^2 \{\hat{V}ar(X_{1k}/\hat{\psi}) \}^{-1}$$

onde $\hat{E}(X_{1k}/\hat{\psi})$ é a solução para $\tilde{x}_k$ do sistema de equações dado em (b) de (ii), enquanto $\hat{V}ar(X_{1k}/\hat{\psi})$ é dado por:

$$\left[\frac{1}{\tilde{x}_k} + \frac{1}{n_{1k}-\tilde{x}_k} + \frac{1}{m_{1k}-\tilde{x}_k} + \frac{1}{n_{2k}-m_{1k}+\tilde{x}_k} \right]^{-1/2}$$

E conforme Heilbron e Breslow, sob a hipótese de homogenidade do Odds Ratio a estatística χ^2_{homog} se aproxima assintóticamente a uma χ^2 com K-1 graus de liberdade. Logo rejeitamos a hipótese de homogenidade se:

$\chi^2_{homog} \geq c$ onde c é tal que $P(\chi^2_{K-1} \geq c) = \alpha$,

onde α é o nível de significância.

II.4. - Exemplos

II.4.1 - Consumo de álcool e enfarte não fatal do miocárdio (Stason et al. [25]).

Foi feito um estudo de Caso e Controle em pacientes inscritos como participantes regulares do Boston Collaborative Drug Survillance Program, para verificar a associação entre o consumo de álcool e o enfarte não fatal do miocárdio. O estudo foi limitado a pacientes de cor branca entre 40 e 69 anos inscritos entre 1969 e 1974. A análise envolveu 399 casos e 2486 controles, sendo os dados agrupados em estratos que foram construídos através de um escore baseado numa função linear discriminante, formando grupos de Caso e Controle. Foi então construída a tabela 1 segundo o consumo de álcool e os escores dados pela função discriminante.

O primeiro teste aplicado foi para verificar a homogenidade do Odds Ratio entre os estratos sendo consideradas para análise as características de consumo de álcool diário e consumo de álcool ocasional ou nunca. Utilizou-se o teste definido em (i) de (II.3.2.) e foram obtidos os seguintes resultados:

$$\hat{\psi} = 0.893$$

$$-2\ln\lambda(\underset{\sim}{x}_1, \underset{\sim}{x}_2) = 1.361$$

A probabilidade de significância do ponto acima numa χ^2 com 4 graus de liberdade deu-nos 0.851, logo podemos aceitar a hipótese do Odds Ratio ser uniforme entre os estratos.

O segundo teste aplicado foi para verificar se existe uma associação entre o consumo de álcool (consumo diário x ocasional ou nunca) e o enfarte não fatal do miocárdio. Aplicando então o teste (II.3.12) para $\psi_0 = 1$, obtemos o valor 0.45158 para a estatística e a probabilidade de significância sob a hipótese de não associação é dada por 0.503 ; portanto podemos afirmar que não há associação significativa entre o consumo de álcool(ser diário ou ser ocasional ou nunca) e o enfarte não fatal do miocárdio.

<u>Tabela 1</u>-Consumo de álcool e casos de enfarte do miocárdio.

		Consumo de álcool			
		Nunca ou Ocasional	Diário		
Estrato	Séries		Total	Menos que 6 drinks/dia	Mais que 6 drinks/dia
1	Casos	64	15	14	1
	Controles	1409	319	219	100
2	Casos	72	8	7	1
	Controles	331	53	45	8
3	Casos	68	14	11	3
	Controles	161	41	29	12
4	Casos	67	12	5	7
	Controles	71	18	9	9
5	Casos	66	13	12	1
	Controles	29	4	3	1

fonte: Stason et al. [25].

II.4.2 - Hormônios exógenos e outras exposições de drogas em crianças com doenças congênitas do coração(Kenneth et al.[23]) .

Todas as crianças nascidas de mulheres do estado de Massachusetts durante os três anos 1973-1975 com doenças congênitas do coração foram considerados os casos. Os controles consistiram de 1500 nascimentos selecionados aleatoriamente do restante dos nascimentos em Massachusetts para o período de 3 anos de estudo. Um total de 460 casos foi considerado.

Após cada ano de estudo, questionários foram mandados para as mães controles selecionadas e para as mães dos casos identificados durante aquele ano. Os questionários perguntavam sobre a idade da mãe, educação, história reprodutiva, história contraceptiva e exposição ao tabaco, álcool e drogas antes e durante a gravidez. Oito por cento das mães casos e 6.4 por cento das mães controles não foram localizadas. Dos 422 casos e 1491 controles que receberam questionários, o percentual de respostas foi de 92 por cento para os casos e 89 por cento para os controles. Foi então verificada a associação entre o consumo de determinadas drogas e a apresentação ou não de doenças congênitas do coração na criança.

Apresentamos então na tabela 2, alguns tipos de drogas como também as estimativas de máxima verossimilhança do Odds Ratio($\hat{\psi}$) em cada tabela 2x2 e a probabilidade de significância (p) para os testes referentes a (II.2.1) para $\psi_0 = 1$.

Observamos que a probabilidade de significância para a droga Diazepan foi de 0.01, logo podemos aceitar a hipótese de associação para um nível de significância de 1% . Procuramos agora verificar se essa associação é ou não significativamente mai

Tabela 2-Estimação do efeito de drogas sobre a prevalência de doenças congênitas do coração.

Droga	nº de casos		nº de controles		Φ	p
	exposto	não exposto	exposto	não exposto		
Hormônios Exógenos	29	361	65	1189	1.5	0.05
Drogas Hormonais	10	380	20	1234	1.6	0.1
Testes hormonais de gravidez	14	374	35	1211	1.3	0.2
Anticoncepcionais orais	8	336	20	1106	1.3	0.3
Ampicilina	7	383	7	1247	3.3	0.02
Aspirina	80	310	203	1051	1.3	0.02
Suxinato de Doxilamina, Hidroclorídeo Diciclomídeo e Hidroclorídeo Piridoxídio	24	366	46	1208	1.8	0.01
Clorodiazopoxídeo	4	386	4	1250	3.2	0.06
Codeína	5	385	4	1250	4.1	0.02
Diazepan	15	375	22	1232	2.2	0.01
Difenilidandoína	4	386	3	1251	4.3	0.03
Insulina	6	384	1	1253	20.0	0.005
Fenobarbital	6	384	4	1250	4.9	0.009
Fenotiazina	5	385	4	1250	4.1	0.02
Fenilefrina	10	380	15	1239	2.2	0.04
Tetraciclina	8	382	8	1246	3.3	0.01

fonte: Kenneth et al. [23].

or que 2.0 . Aplicamos então o teste (II.2.3) e obtemos:

$$x_1 = 15$$

$$n_1 = 300 \ , \quad n_2 = 1254 \ , \quad m_1 = 37 \text{ e } m_2 = 1597$$

$$\tilde{x} = 14.0315$$

$$\sigma_0 = 2.8645$$

$$(x_1 - \tilde{x})/\sigma_0 = 0.338$$

a probabilidade de significância é de 0.368, logo podemos aceitar a hipótese do Odds Ratio referente a essa droga não ser maior que 2.0 .

III - ESTUDOS DE SEGMENTO

III.1. - Tipo Densidade de Incidência Acumulativa

III.1.1. - Introdução

Os estudos de Segmento consistem em acompanhar uma determinada amostra populacional através do tempo, observando na mesma a aparição de determinadas doenças, sendo que o tipo Densidade de Incidência Acumulativa considera esse tempo fixo e permite que possamos dividir a população através da seguinte tabela 2x2 :

	D	$\bar{D}$
C	Q_{11}	Q_{12}
$\bar{C}$	Q_{21}	Q_{22}

onde :

D : Contrair uma determinada doença durante o período.
$\bar{D}$: Não contrair a doença durante o período.
C : Pertencer a uma subclasse durante o período.
$\bar{C}$: Não pertencer à subclasse durante o período.

com as respectivas proporções $Q_{ij}>0$ para $i,j=1,2$ e

$$\Sigma\, Q_{ij} = 1 .$$

Nesses estudos o Risco Relativo de se contrair a doença será dado por:

$$RR = \left[Q_{11}/(Q_{11}+Q_{12})\right] / \left[Q_{21}/(Q_{21}+Q_{22})\right]$$

O mesmo pode ser bem aproximado pelo Odds Ratio quando a doença é rara ou seja quando Q_{11} e Q_{21} são muito pequenos em relação a Q_{12} e Q_{22} respectivamente, sendo nesse caso dado por:

$$\psi = \left[Q_{11}Q_{22}/Q_{12}Q_{21}\right] \quad \text{com } \psi \in (0,\infty)$$

Amostramos então para essa população m_1 elementos dentre aqueles que pertencem à subclasse e m_2 elementos dentre aqueles que não pertenceram à subclasse, e definimos:

Y_1 : número de elementos dentre os m_1, que contrairam a doença no período.

Y_2 : número de elementos dentre os m_2, que não contrairam a doença no período.

q_1 : probabilidade de um elemento que pertence à subclasse contrair a doença no período.

q_2 : probabilidade de um elemento que não pertence à subclasse contrair a doença no período.

Assim sendo, temos:

$$RR = \left[q_1/q_2\right]$$

$$\psi = \left[q_1(1-q_2)\right] / \left[q_2(1-q_1)\right]$$

E estocasticamente consideraremos que :

$Y_1 \sim b(m_1,q_1)$, $Y_2 \sim b(m_2,q_2)$ e Y_1 seja independente de Y_2.

Logo,

$$f(y_1,y_2) = P(Y_1=y_1,Y_2=y_2) =$$

$$=\binom{m_1}{y_1}\binom{m_2}{y_2} q_1^{y_1}(1-q_1)^{(m_1-y_1)} q_2^{y_2}(1-q_2)^{(m_2-y_2)} I_{B_1}(y_1) I_{B_2}(y_2) =$$

$$=\binom{m_1}{y_1}\binom{m_2}{y_2} (q_2RR)^{y_1}(1-q_2RR)^{(m_1-y_1)} q_2^{y_2}(1-q_2)^{(m_2-y_2)} I_{B_1}(y_1) I_{B_2}(y_2) \tag{III.1.1.1}$$

onde $B_1 = \{0,\ldots,m_1\}$ e $B_2 = \{0,\ldots,m_2\}$

Nos estudos de Segmento, similarmente aos de Caso e Controle, a distribuição condicional de Y_1 dadas as marginais fixas($Y_1+Y_2 =n_1$) é muito utilizada, pois como mostraremos a seguir, a mesma estará somente em função do Odds Ratio sendo que a função distribuição de probabilidade resultante será idêntica àquela apresentada em (II.1.2) .

Definimos então :

$$g(y_1/n_1;\psi) = P(Y_1=y_1 / Y_1+Y_2=n_1) = P_\psi^{Y_1/n_1}(Y_1=y_1) =$$

$$= \frac{\binom{m_1}{y_1}\binom{m_2}{n_1-y_1} q_1^{y_1}(1-q_1)^{(m_1-y_1)} q_2^{(n_1-y_1)}(1-q_2)^{(m_2-n_1+y_1)}}{\sum_{u=K'}^{\ell}\binom{m_1}{u}\binom{m_2}{n_1-u} q_1^{u}(1-q_1)^{(m_1-u)} q_2^{(n_1-u)}(1-q_2)^{(m_2-n_1+u)}} =$$

$$= \binom{m_1}{y_1}\binom{m_2}{n_1-y_1}\psi^{y_1} \Big/ \sum_{u=K'}^{\ell} \binom{m_1}{u}\binom{m_2}{n_1-u}\psi^{u}$$

onde $K'=\max(0,n_1-m_2)$ e $\ell=\min(m_1,n_1)$.

Como $n_1-m_2=m_1-n_2$, ao multiplicarmos o numerador e o denominador da expressão acima por $n_1!\,n_2!$ (onde n_2=nº de não doentes), obtemos:

$$g(y_1 / n_1;\psi) = \binom{n_1}{y_1}\binom{n_2}{m_1-y_1}\psi^{y_1} \Big/ \sum_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}\psi^{u}$$

onde :

- $K=\max(0,m_1-n_2)$
- $\ell=\min(m_1,n_1)$
- $y_1=K,K+1,\ldots,\ell$
- $0\leq m_1\leq n_1+n_2$
- Quando $m_1=0$ ou $m_1=n_1+n_2$, a função distribuição de probabilidade acima é degenerada em $x_1=0$ e $x_1=n_1$ respectivamente.

Portanto $g(y_1/n_1;\psi)$ é idêntica à $f(x_1/m_1;\psi)$ definida em (II.1.2), seguindo-se então todas as propriedades apresentadas em (II.1.) para $g(y_1/n_1;\psi)$.

III.1.2. - Testes com a população não estratificada

Como nos estudos de Caso e Controle, quando a população não está estratificada, podemos reduzí-la a uma tabela de contigência 2x2 conforme definido em (III.1.1.) e se queremos obter testes UMP, devemos necessariamente utilizar o Odds Ratio como aproximação para o Risco Relativo, pois fica difícel a obtenção de testes ótimos utilizando diretamente o Risco Relativo.

Como foi mostrado em (III.1.1.) a função distribuição de probabilidade condicional dos estudos de Segmento coincide com a função distribuição de probabilidade condicional dos estudos de Caso e Controle, portanto todos os testes apresentados em (II.2.) serão os mesmos quando queremos testar o Odds Ratio nos estudos de Segmento.

III.1.3. - Testes com a população estratificada

(i) - Quando o Odds Ratio é constante nos estratos,

Nessa situação também todos os testes apresentados em (II.3.1.) serão os mesmos para testar o Odds Ratio nos estudos de Segmento.

(ii) - Quando o Odds Ratio não é constante nos estratos.

Similarmente a (i), todos os testes apresentados em (II.3.2.) serão os mesmos para testar a homogenidade do Odds Ratio entre os estratos nos estudos de Segmento.

(iii) - Quando o Risco Relativo não é constante nos estratos.

Quando a doença é rara podemos aproximar o Risco Relativo(RR) pelo Odds Ratio(ψ) e utilizarmos os testes apresentados em (II.3.1.) e (II.3.2.). No caso dos estudos de Segmento, como a função distribuição de probabilidade não condicional está em função do Risco Relativo, podemos nos casos da doença não ser rara utilizarmos o teste da razão de verossimilhança para testarmos a homogenidade do Risco Relativo nos estratos. Definimos então:

RR_k : Risco Relativo no k-ésimo estrato (k=1,...,K)

$$L(\underset{\sim}{\theta} \;/\; \underset{\sim}{y}_1,\underset{\sim}{y}_2) = \prod_{k=1}^{K}\left[\binom{m_{1k}}{y_{1k}}\binom{m_{2k}}{y_{2k}}(q_{2k}RR_K)^{y_{1k}}(1-q_{2k}RR_k)^{(m_{1k}-y_{1k})}\right.$$

$$\left. q_{2k}^{\;y_{2k}}(1-q_{2k})^{(m_{2k}-y_{2k})}\, I_{B_{1k}}(y_{1k})\, I_{B_{2k}}(y_{2k})\right] \qquad \text{(III.1.3.1)}$$

onde :

$$\begin{cases} B_{1k} = \{0,\ldots,m_{1k}\} \quad e \quad B_{2k} = \{0,\ldots,m_{2k}\} \\ \underset{\sim}{\theta} = (\underset{\sim}{RR},\underset{\sim}{q})' \\ \underset{\sim}{RR} = (RR_1,\ldots,RR_K)' \\ \underset{\sim}{q} = (q_1,\ldots,q_K)' \\ \underset{\sim}{y}_1 = (y_{11},\ldots,y_{1K})' \\ \underset{\sim}{y}_2 = (y_{21},\ldots,y_{2K})' \end{cases}$$

Queremos então testar :

H_0 : $RR_1 = \ldots = RR_K$

H_1 : $RR_i \neq RR_j$ para algum $i \neq j$

Sejam :

$\Omega_o = \{ RR_1 = \ldots = RR_K \in (0,\infty)$ e $q_{2k} \in (0,1)$ para $k=1,\ldots,K \}$

e

$\Omega = \{ RR = (RR_1,\ldots,RR_K)'$ tal que $RR_k \in (0,\infty)$ para $k=1,\ldots,K$

e $q_{2k} \in (0,1)$ para $k=1,\ldots,K \cdot \}$

Aplicamos então o teste da razão de verossimilhança :

$$\lambda(\underset{\sim}{y}_1,\underset{\sim}{y}_2) = \frac{\sup\limits_{\underset{\sim}{\theta}\in\Omega_o} L(\underset{\sim}{\theta} / \underset{\sim}{y}_1,\underset{\sim}{y}_2)}{\sup\limits_{\underset{\sim}{\theta}\in\Omega} L(\underset{\sim}{\theta} / \underset{\sim}{y}_1,\underset{\sim}{y}_2)}$$

Sob Ω, como é sabido, , as estimativas de m.v. serão dadas por:

$$\widehat{RR}_k = \frac{y_{1k}m_{2k}}{y_{2k}m_{1k}} \qquad \text{e} \qquad \hat{q}_{2k} = \frac{y_{2k}}{m_{2k}} \qquad \text{para } k=1,\ldots,K$$

Sob Ω_o (tomando $RR_1=\ldots=RR_K=RR$), temos que:

$$L = \prod_{k=1}^{K}\left[\binom{m_{1k}}{y_{1k}}\binom{m_{2k}}{y_{2k}}(q_{2k}RR)^{y_{1k}}(1-q_{2k}RR)^{(m_{1k}-y_{1k})}q_{2k}^{y_{2k}}\right.$$
$$\left.(1-q_{2k})^{(m_{2k}-y_{2k})}\right]$$

Aplicando logarítmo em L obtemos:

$$\ell nL = \sum_{k=1}^{K} \ell n \binom{m_{1k}}{y_{1k}} \binom{m_{2k}}{y_{2k}} + \sum_{k=1}^{K} y_{1k} \ell n(q_{2k}RR) +$$

$$+ \sum_{k=1}^{K} (m_{1k}-y_{1k}) \ell n(1-q_{2k}RR) + \sum_{k=1}^{K} y_{2k} \ell n(q_{2k}) +$$

$$+ (m_{2k}-y_{2k}) \sum_{k=1}^{K} \ell n(1-q_{2k})$$

Derivando em RR e $q_{2k}(k=1,\dots,K)$ obtemos :

$$\frac{d\ell nL}{dRR} = \sum_{k=1}^{K} \left[\frac{y_{1k}}{RR} - \frac{q_{2k}(m_{1k}-y_{1k})}{(1-q_{2k}RR)} \right]$$

$$\frac{d\ell nL}{dq_{2k}} = \frac{y_{1k}}{q_{2k}} - \frac{RR(m_{1k}-y_{1k})}{(1-q_{2k}RR)} + \frac{y_{2k}}{q_{2k}} - \frac{(m_{2k}-y_{2k})}{(1-q_{2k})}$$

para $k=1,\dots,K$

$$\frac{d^2\ell nL}{d(RR)^2} = -\sum_{k=1}^{K} \left[\frac{y_{1k}}{(RR)^2} \right] - \sum_{k=1}^{K} \left[\frac{(q_{2k})^2(m_{1k}-y_{1k})}{(1-q_{2k}RR)^2} \right] < 0$$

$$\frac{d^2\ell nL}{d(q_{2k})^2} = -\frac{n_{1k}}{(q_{2k})^2} - \frac{(RR)^2(m_{1k}-y_{1k})}{(1-q_{2k}RR)^2} - \frac{(m_{2k}-y_{2k})}{(1-q_{2k})^2} < 0$$

para $k=1,\dots,K$

Portanto igualando as primeiras derivadas a zero, obtemos ponto de máximo.

Logo $\widehat{RR}$ e $\hat{q}_{2k}(k=1,\ldots,K)$ saem de :

$$\sum_{k=1}^{K} y_{1k} = \widehat{RR}\sum_{k=1}^{K}\left[\frac{\hat{q}_{2k}(m_{1k}-y_{1k})}{(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})}\right]$$

$$\longleftrightarrow$$

$$\sum_{k=1}^{K}\left[\frac{y_{1k}(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})-\widehat{RR}\hat{q}_{2k}(m_{1k}-y_{1k})}{(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})}\right] = 0$$

$$\longleftrightarrow$$

$$\sum_{k=1}^{K}\left[\frac{y_{1k}-\widehat{RR}\hat{q}_{2k}m_{1k}}{(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})}\right] = 0 \qquad \text{(III.1.3.2)}$$

e

$$\frac{y_{1k}}{\hat{q}_{2k}} - \frac{\widehat{RR}(m_{1k}-y_{1k})}{(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})} + \frac{y_{2k}}{\hat{q}_{2k}} - \frac{(m_{2k}-y_{2k})}{(1-\hat{q}_{2k})} = 0$$

$$\longleftrightarrow$$

$$\widehat{RR}m_{.k}(\hat{q}_{2k})^2 - (y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}m_{1k}+\widehat{RR}y_{2k})\hat{q}_{2k} + n_{1k} = 0$$

para $k=1,\ldots,K$

obtemos uma equação quadrática em $\hat{q}_{2k}$, cuja raíz tal que $\hat{q}_{2k}\in(0,1)$ será dada por(ver apêndice A.6):

$$\left\{\left[\frac{y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+y_{2k})}{2\widehat{RR}m_{.k}}\right] - \left[\left\{\frac{y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+y_{2k})}{2\widehat{RR}m_{.k}}\right\}^2 - \frac{y_{.k}}{\widehat{RR}m_{.k}}\right]^{1/2}\right\} \qquad \text{(III.1.3.3)}$$

Para resolver (III.1.3.2) Miettinen [21] propôs uma estimativa inicial para $\widehat{RR}$, dada por:

$$\widehat{RR}_w = \exp\left[\frac{\sum_{k=1}^{K} w_k \ln(\widehat{RR}_k)}{\sum_{k=1}^{K} w_k}\right]$$

onde : $w_k = \left[n_{1k} m_{1k} m_{2k}\right] / \left[n_{2k}(n_{1k}+n_{2k})\right]$

e

$$\widehat{RR}_k = \left[y_{1k} m_{2k}\right] / \left[y_{2k} m_{1k}\right]$$

Logo $-2\ln\lambda(\underset{\sim}{y}_1, \underset{\sim}{y}_2)$ será dado por:

$$-2\sum_{k=1}^{K}\left\{ y_{1k}\ln\left[\frac{\hat{q}_{2k}\widehat{RR}m_{1k}}{y_{1k}}\right] + y_{2k}\ln\left[\frac{\hat{q}_{2k}m_{2k}}{y_{2k}}\right] + \right.$$

$$\left. + (m_{1k}-y_{1k})\ln\left[\frac{(1-\hat{q}_{2k}\widehat{RR})m_{1k}}{(m_{1k}-y_{1k})}\right] + (m_{2k}-y_{2k})\ln\left[\frac{(1-\hat{q}_{2k})m_{2k}}{(m_{2k}-y_{2k})}\right]\right\}$$

(III.1.3.4)

E por Wilks [27] pg. 419, sob H_o $-2\ln\lambda(\underset{\sim}{y}_1, \underset{\sim}{y}_2) \xrightarrow{L} \chi^2_{K-1}$ quando $m.. \to \infty$.

Portanto para grandes valores de $m..$, rejeitamos H_o para um nível de significância α se:

$-2\ln\lambda(\underset{\sim}{y}_1, \underset{\sim}{y}_2) \geq c$ tal que $P(\chi^2_{K-1} \geq c) = \alpha$.

III.1.4.- Exemplo

Métodos Epidemiológicos em Processos Clínicos(Kenneth J. Rothman [24]).

Neste artigo os autores apresentam um exemplo de métodos epidemiológicos em processos clínicos, mencionando o University Group Diabetes Program. Este programa, segundo o artigo, foi um experimento do tipo estudo de Segmento em larga escala que recebeu muita atenção e uma cuidadosa investigação, devido às controvérsias existentes implicando drogas orais anti-diabéticas como causas, em vez de preventivas, à morte cardiovascular. É mencionado o exemplo onde dois grupos de indivíduos receberam tratamentos diferentes durante um tempo fixo e nesse período foi verificado em cada grupo o número de mortes cardiovascular. No experimento um grupo recebeu o tratamento com Tolbutamide e o outro grupo com Placebo. A tabela 3 apresenta duas tabelas 2x2 construídas respectivamente para indivíduos que receberam os tratamentos com menos de 55 anos e com mais de 55 anos .

Tabela 3-Comparação dos grupos com Tolbutamide e com Placebo.

	idade			
	< 55 anos		> 55 anos	
	Tolbutamide	Placebo	Tolbutamide	Placebo
mortos	8	5	22	16
sobreviventes	98	115	76	69
total	106	120	98	85

fonte: Kenneth J. Rothman [24].

Foi verificado se o Risco Relativo é homogêneo nos estratos, sendo para tal aplicado o teste (III.1.3.4) e os resultados e btidos foram:

$$\widehat{RR} = 1.311$$

$$-2\ln\lambda(\underset{\sim}{y}_1, \underset{\sim}{y}_2) = 0.451$$

A probabilidade de significância para o valor acima é dada por 0.5, portanto podemos concluir que não há diferença significativa entre os grupos formados.

III.2. - Tipo Densidade de Incidência

III.2.1. - Introdução

O tipo Densidade de Incidência é um estudo de Segmento onde amostramos inicialmente elementos que pertencem à subclasse e elementos que não pertencem à subclasse, no entanto o tempo de observação não é o mesmo para cada indivíduo, sendo esse tempo incluído nas análises estatísticas. O tipo Densidade de Incidência permite formarmos a seguinte tabela:

	C	$\bar{C}$
D	π	$1-\pi$
pessoas-tempo	N_1	N_0

onde :

- C: Pertencer a uma subclasse.
- $\bar{C}$: Não pertencer à subclasse.
- D: Contrair uma determinada doença.
- N_1: Número de pessoas-tempo de observação, referente aos elementos que pertencem à subclasse.
- N_0: Número de pessoas-tempo de observação, referente aos elementos que não pertencem à subclasse.

sendo π e $1-\pi$ as respectivas proporções de uma pessoa que contraiu a doença pertencer e não pertencer à subclasse, com $\pi \in (0,1)$. Denotaremos $T=N_1 + N_o$.

Nesses estudos, uma medida utilizada para verificar a associação entre as subclasses e a doença é o Risco Relativo, dado por:

$$RR = \frac{\pi/N_1}{(1-\pi)/N_o} = \frac{\pi N_o}{(1-\pi)N_1} \qquad \text{(III.2.1.1)}$$

Seja M o número de pessoas que contrairam a doença após um período de estudo e seja A o número dos que contrairam a doença pertencendo à subclasse. A função distribuição de probabilidade de A condicional a M eventos é dada por (III.2.1.2), onde π é a probabilidade de um elemento que contraiu a doença pertencer à subclasse.

$$P(A=a) = \binom{M}{a} \pi^{a} (1-\pi)^{(M-a)} \qquad \text{(III.2.1.2)}$$

Utilizando (III.2.1.1), a função distribuição de probabilidade (III.2.1.2) pode ser reparametrizada conforme (III.2.1.3), em termos de RR:

$$P(A=a) = \binom{M}{a} \left(\frac{RR}{RR+N_o/N_1} \right)^{a} \left(\frac{N_o/N_1}{RR+N_o/N_1} \right)^{(M-a)} \qquad \text{(III.2.1.3)}$$

III.2.2. - Testes com a população não estratificada

Iremos apresentar apenas a situação de testarmos se há associação entre a doença e as subclasses.

Quando RR=1 $\leftrightarrow$ $\pi=N_1/T$ ou seja, a probabilidade de um elemento que contraiu a doença pertencer à subclasse depende somente do número de pessoas tempo de observação dos elementos que pertencem à subclasse, logo testarmos esta situação equivale testarmos se há ou não associação entre a doença e a subclasse.

Principais situações para testes:

(i)	H_0: RR=1	vs.	H_1: RR$\neq$1
(ii)	H_0: RR$\leq$1	vs.	H_1: RR>1
(iii)	H_0: RR$\geq$1	vs.	H_1: RR<1

Obtenção dos testes:

(i) $$\begin{aligned} &H_0: RR=1 \\ &H_1: RR\neq 1 \end{aligned} \qquad (III.2.2.1)$$

Para um nível de significância α, o teste UMPU para testarmos (III.2.2.1) é dado por:

$$\phi_1(a) = \begin{cases} 1 & \text{se } a<C_1 \text{ ou } a>C_2 \\ \gamma_i & \text{se } a=C_i \quad i=1,2 \\ 0 & \text{se } C_1<a<C_2 \end{cases} \qquad (III.2.2.2)$$

onde C_1, C_2 $(C_1<C_2)$, γ_1 e γ_2 são tais que:

$$P_{H_0}(A<C_1) + P_{H_0}(A>C_2) + \gamma_1 P_{H_0}(A=C_1) + \gamma_2 P_{H_0}(A=C_2) = \alpha$$

(ii) H_0: $RR \leq 1$ (III.2.2.3)

H_1 : $RR > 1$

Para um nível de significância α, o teste UMP para testarmos (III.2.2.3) é dado por:

$$\phi_2(a) = \begin{cases} 1 & \text{se } a > C_2 \\ \gamma & \text{se } a = C_2 \\ 0 & \text{se } a < C_2 \end{cases} \qquad \text{(III.2.2.4)}$$

onde C_2 e γ saem de:

$$P_{H_o}(A > C_2) + \gamma P_{H_o}(A = C_2) = \alpha$$

(iii) H_0: $RR \geq 1$ (III.2.2.5)

H_1: $RR < 1$

Para um nível de significância α, o teste UMP para testarmos (III.2.2.5) é dado por:

$$\phi_3(a) = \begin{cases} 1 & \text{se } a < C_1 \\ \gamma & \text{se } a = C_1 \\ 0 & \text{se } a > C_1 \end{cases} \qquad \text{(III.2.2.6)}$$

onde C_1 e γ são tais que:

$$P_{H_o}(A < C_1) + \gamma P_{H_o}(A = C_1) = \alpha$$

Para calcularmos as probabilidades de significância de valores de A, podemos utilizar as equações abaixo, conforme Boice e Rothman[5]:

$$p(1) = \sum_{k=0}^{a} P(A=k) = 1 - P(\ F(u,v) > (a+1)N_0/bN_1)$$

com $u=2b$ e $v=2(a+1)$

e

$$p(2) = \sum_{k=a}^{M} P(A=k) = P(\ F(u,v) > aN_0/(b+1)N_1\ )$$

com $u=2(b+1)$ e $v=2a$

e $F(u,v)$ é uma variável aleatória com distribuição F de Fisher com u e v graus de liberdade.

III.2.3. - Testes com a população estratificada

O principal teste para essa situação é verificar se há ou não homogenidade do Risco Relativo entre os estratos. Definimos então:

RR_k : Risco Relativo no k-ésimo estrato.

N_{1k} : Número de pessoas-tempo de observação referente aos elementos que pertencem à subclasse no k-ésimo estrato.

N_{ok} : Número de pessoas-tempo de observação referente aos elementos que não pertencem à subclasse no k-ésimo estrato.

T_k : $N_{1k}+N_{ok}$

π_k : Probabilidade de um elemento que contraiu a doença pertencer à subclasse no k-ésimo estrato.

para $k=1,\ldots,K$

E seja:

$$L(\underset{\sim}{RR}/\underset{\sim}{a}) = \prod_{k=1}^{K} \binom{M_k}{a_k} \pi_k^{a_k} (1-\pi_k)^{(M_k-a_k)} =$$

$$= \prod_{k=1}^{K} \binom{M_k}{a_k} \left(\frac{RR_k}{RR_k+N_{ok}/N_{1k}} \right)^{a_k} \cdot \left(\frac{N_{ok}/N_{1k}}{RR_k+N_{ok}/N_{1k}} \right)^{(M_k-a_k)} \quad \text{(II.2.3.1)}$$

onde: $\underset{\sim}{RR} = (RR_1,\ldots,RR_K)'$

$\underset{\sim}{a} = (a_1,\ldots,a_K)'$

Queremos testar:

H_o : $RR_1 = \ldots = RR_K$

H_1 : $RR_i \neq RR_j$ para algum $i \neq j$

Sejam:

$\Omega_o = \{ RR_1 = \ldots = RR_K \; \varepsilon \; (0,\infty) \}$

e

$\Omega = \{ RR_k$ tal que $RR_k \, \varepsilon (0,\infty)$ para $k=1,\ldots,K \}$

Aplicamos então o teste da razão de verossimilhança:

$$\lambda(\underset{\sim}{a}) = \frac{\sup\limits_{\underset{\sim}{RR}\,\varepsilon\Omega_o} L(\underset{\sim}{RR}/\underset{\sim}{a})}{\sup\limits_{\underset{\sim}{RR}\,\varepsilon\Omega} L(\underset{\sim}{RR}/\underset{\sim}{a})}$$

Em Ω as estimativas de m.v. para RR_k $(k=1,\ldots,K)$ são dadas por:

$$\hat{RR}_k = \frac{a_k N_{ok}}{b_k N_{1k}} \qquad \text{para } k=1,\ldots,K \text{ (sendo } b_k = M_k - a_k\text{)}.$$

Sob Ω_o (tomando $RR_1 = \ldots = RR_K = RR$), temos que:

$$L = \prod_{k=1}^{K} \binom{M_k}{a_k} \left(\frac{RR}{RR + N_{ok}/N_{1k}} \right)^{a_k} \left(\frac{N_{ok}/N_{1k}}{RR + N_{ok}/N_{1k}} \right)^{(M_k - a_k)}$$

Aplicando logarítmo em L obtemos:

$$\ell nL = \sum_{k=1}^{K} \ell n \binom{M_k}{a_k} + \sum_{k=1}^{K} a_k \ell n \left(\frac{RR}{RR+N_{ok}/N_{1k}} \right) +$$

$$+ \sum_{k=1}^{K} (M_k - a_k) \ell n \left(\frac{N_{ok}/N_{1k}}{RR+N_{ok}/N_{1k}} \right) =$$

$$= \sum_{k=1}^{K} \ell n \binom{M_k}{a_k} + \sum_{k=1}^{K} a_k \ell n(RR) +$$

$$+ \sum_{k=1}^{K} M_k \ell n \left(\frac{N_{ok}/N_{1k}}{RR+N_{ok}/N_{1k}} \right) - \sum_{k=1}^{K} a_k \ell n(N_{ok}/N_{1k})$$

Derivando em RR, obtemos:

$$\frac{d\ell nL}{dRR} = \sum_{k=1}^{K} \frac{a_k}{RR} - \sum_{k=1}^{K} \left[\frac{M_k}{RR+N_{ok}/N_{1k}} \right]$$

$$\frac{d^2 \ell nL}{d(RR)^2} = - \sum_{k=1}^{K} \frac{a_k}{(RR)^2} + \sum_{k=1}^{K} \left[\frac{M_k}{(RR+N_{ok}/N_{1k})^2} \right]$$

Quando substituimos o valor de RR obtido igualando a primeira derivada a zero na expressão da segunda derivada, obtemos um valor negativo.

Consequentemente $\widehat{RR}$ será a solução positiva de :

$$\sum_{k=1}^{K} a_k \quad - \quad \widehat{RR} \sum_{k=1}^{K} \left(\frac{M_k}{\widehat{RR}+N_{ok}/N_{1k}} \right) = 0 \qquad \text{(III.2.3.2)}$$

Para resolver (III.2.3.2), Boice e Rothman [5], propuseram uma estimativa inicial para $\widehat{RR}$, dada por:

$$\widehat{RR}_w = \left[\sum_{k=1}^{K} a_k N_{ok}/T_k \right] \Big/ \left[\sum_{k=1}^{K} b_k N_{1k}/T_k \right]$$

E $-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{a})$ será dado por:

$$-2 \sum_{k=1}^{K} \left\{ a_k \ell n \left(\frac{\widehat{RR} M_k}{a_k (\widehat{RR}+N_{ok}/N_{1k})} \right) \right. \quad +$$

$$\left. + \quad b_k \ell n \left[\frac{M_k}{b_k} \left(1 \quad - \quad \frac{\widehat{RR}}{\widehat{RR}+N_{ok}/N_{1k}} \right) \right] \right\} \qquad \text{(III.2.3.3)}$$

e por Wilks [27] pg. 419, sob H_o, $\quad -2\ell n\lambda(\underset{\sim}{A}) \xrightarrow{L} \chi^2_{K-1}$ quando $M. \to \infty$.

Portanto para grandes valores de M., rejeitamos H_o para um nível de significância α se:

$$-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{a}) \geq c \qquad \text{tal que} \qquad P(\chi^2_{K-1} \geq c) = \alpha.$$

III.2.4. - Exemplos

III.2.4.1 - Idade específica da morte por doenças das coronárias entre doutores Britânicos fumantes e não fumantes de cigarros (Doll e Hill [11]).

O artigo menciona um estudo feito para verificar a associação entre o hábito de fumar e a morte por doenças das coronárias / entre doutores Britânicos, no período de 1951 a 1961. As observações começaram em 1951, quando foi aplicado um questionário e obtidas informações a respeito dos hábitos de fumar entre os doutores Britânicos, sendo nos dez anos sequentes computadas as mortes por doenças das coronárias. A tabela 4 apresenta uma estratificação da população em 4 faixas etárias, sendo apresentado em cada faixa o número total de pessoas tempo de observação como também o número de mortes por doenças das coronárias.

Tabela 4-Casos de mortes entre doutores Britânicos fumantes e não fumantes de cigarros.

	fumantes		não-fumantes	
idade	mortes	pessoas-anos	mortes	pessoas-anos
45-54	104	43248	12	10673
55-64	206	28612	28	5710
65-74	186	12663	28	2585
75-84	102	5317	31	1462

fonte: Doll e Hill [11] .

Procuramos então verificar se há ou não homogenidade significativa do Risco Relativo nos estratos. Para tal aplicamos o teste (III.2.3.3) e obtemos os seguintes valores:

$\widehat{RR} = 1.345$

$-2\ell n\lambda(\underset{\sim}{a}) = 6.285$

A probabilidade de significância para o ponto acima numa χ^2 com 3 graus de liberdade deu-nos 0.099, portanto há pelo menos uma diferença significativa entre os estratos formados se considerarmos qualquer nível de significância acima de 0.099.

III.2.4.2 - Casos de cancer de peito e pessoas anos de observação para mulheres com tuberculose repetidamente expostas a múltiplos raios-X fluoroscópicos e mulheres com tuberculose e não expostas(Boice e Monson [4]).

O artigo menciona um estudo de Segmento feito com 1764 pacientes do sexo feminino internados em dois sanatórios de Massachusetts entre 1930 e 1954.Neste período 1047 mulheres receberam tratamentos com raios-X fluoroscópicos enquanto um grupo de comparação de 717 mulheres com tuberculose receberam outros tratamentos que não requeriam fluoroscopia, e foram computados no período os casos de cancer de peito.

Na tabela 5 é apresentado os casos de cancer e o número de pessoas tempo de observação tanto referente às mulheres expostas quanto àquelas não expostas.

Tabela 5-Casos de cancer de peito em mulheres com tuberculose expostas e não expostas à radiação.

	Exposição à Radiação	
	Sim	Não
Casos	41	15
Pessoas-anos	28010	19017

fonte: Boice e Monson [4] .

O teste de interesse neste exemplo é verificar se existe uma associação positiva($RR>1$) ou não entre a aplicação de raios fluoroscópicos e a obtenção de cancer de peito em mulheres com tuberculose.

Foi então aplicado o teste (III.2.2.4) e a probabilidade de significância para o valor observado de $A(a=41)$ é dada por $p(1)=0.019$, logo para um nível de significância $\alpha=0.019$ aceitamos a hipótese de associação positiva entre a aplicação de raios fluoroscópicos e a obtenção de cancer de peito em mulheres com tuberculose.

III.2.5. - Teste Isotônico

Em muitas situações experimentais podem existir razões fortes para suspeitar-se que o Risco Relativo esteja ordenado conforme os estratos, como por exemplo, um crescimento conforme a idade, conforme a classe social,etc. Podemos então querer testar:

$$H_o: RR_1 = \dots = RR_K$$

$$H_1: RR_1 \leq \dots \leq RR_K \qquad \text{(III.2.5.1)}$$

com desigualdade estrita para
pelo menos um $RR_i < RR_{i+1}$

Utilizando os conceitos, notação e nomenclatura de Barlow, Bartholomew, Bremner e Brunk [1] apresentamos um teste isotônico para testarmos (III.2.5.1).O desenvolvimento matemático necessário está no apêndice A.8. Na secção (III.2.6.) é apresentado um exemplo e na secção (III.2.7.) é feita uma comparação, utilizando métodos de Monte Carlo, entre o poder do teste isotônico e o do teste usual (III.2.3.3).

Foi utilizada uma transformação para que o teste $\bar{\chi}^2_K$ da secção 3.2 do Barlow et al. [1] pudesse ser desenvolvido, no entanto, a transformação somente será satisfatória quando $(N_{oi}/N_{1i}) = C$ para todo i, e como esta situação é pouco comum na prática, podemos obter boas aproximações quando os C_i's, onde $C_i=(N_{oi}/N_{1i})$, não forem muito diferentes, usando o valor comum $C=(N_{o.}/N_{1.})$.

A transformação, quando $C=(N_{oi}/N_{1i})$ para todo i, é:

$$z=C\ell n\{2x/C + 2\{(x/C)[1+(x/C)]\}^{1/2} + 1\} \quad x>0 \qquad \text{(III.2.5.2)}$$

que é monótona crescente para todo x.

O teste isotônico é dado por:

$$\bar{\chi}^2_K = \sum_{k=1}^{K} w_i(\hat{\mu}^*_i - \hat{\mu})^2 \qquad \text{(III.2.5.3)}$$

onde :

$$\hat{\mu}= C\ell n\{2\widehat{RR}/C + 2\{(\widehat{RR}/C)[1 + (\widehat{RR}/C)]\}^{1/2}+1\}$$

$$\hat{\mu}_i=C\ell n\{2\widehat{RR}_i/C + 2\{(\widehat{RR}_i/C)[1 + (\widehat{RR}_i/C)]\}^{1/2}+1\}$$

$$i=1,\ldots,K$$

$$w_i=b_i(N_{1i}/N_{oi})^2$$

$\hat{\mu}^*_i$ $(i=1,\ldots,K)$ são a regressão isotônica de $\hat{\mu}_i$ com pesos w_i.

e H_1 de (III.2.5.1) é rejeitada contra H_o para grandes valores de $\bar{\chi}^2_K$.

Para encontrarmos a probabilidade de significância temos

$$P(\overline{\chi}^2_K \geq c) = \sum_{\ell=2}^{K} P(\ell,K;\underset{\sim}{w})P(\chi^2_{\ell-1} \geq c) \quad c>0 \qquad \text{(III.2.5.4)}$$

onde $\underset{\sim}{w}=(w_1,\ldots,w_K)'$ e $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$ é a probabilidade sob H_0 de que a função de regressão $\hat{\mu}_i^*$ tome exatamente ℓ valores distintos e $\chi^2_{\ell-1}$ é uma variável aleatória tendo uma distribuição Qui-Quadrado com $\ell-1$ graus de liberdade.

Tabelas para os $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$'s são apresentadas no apêndice B.1 para alguns valores especiais quando $K \leq 4$.

O teste estatístico (III.2.5.3) deverá ser utilizado / se os b_i's são grandes, o que será suficiente para que os resultados apresentados no apêndice possam ser utilizados como uma aproximação razoável.

Se, no entanto, os a_i's forem grandes deverá ser dada preferência à estatística (A.8.19)(apêndice A.8). Se ambos os a_i's e os b_i's são grandes qualquer dos testes poderá ser utilizado.

III.2.6. - Exemplo

O exemplo consiste em verificarmos se o Risco Relativo de um doutor Britânico que fuma cigarro em relação àquele que não fuma cigarro contrair alguma doença das coronárias diminue conforme a idade.Utilizamos para tal, as 4 faixas etárias apre-/ sentadas no exemplo (III.2.4.1).

Temos então :

$\widehat{RR}_4$ = 2.139 (estimativa de m.v. do Risco Relativo na faixa 45-54).

$\widehat{RR}_3=1.468$

$\widehat{RR}_2=1.356$

$\widehat{RR}_1=0.905$

$C_4=0.247$, $C_3=0.199$, $C_2=0.204$, $C_1=0.275$ e para a população toda $C=0.227$.

chamando:

$$\delta_i=C_i/C \quad 1\leqslant i\leqslant 4$$

temos que $\delta_1=1.211$, $\delta_2=0.899$, $\delta_3=0.877$ e $\delta_4=1.088$.

Aplicando a transformação (A.8.23) para o valor de C acima, temos que a aproximação fica satisfatória à medida que $\delta_i\to 1$ para todo i, pois as variancias não ficam totalmente estabilizadas quando $\delta_i\neq 1$, logo os pesos não são exatamente aqueles apresentados.

Como os δ_i acima não ficam muito distantes de 1, obteremos para este caso uma aproximação razoável com os seguintes resultados :

$\hat{\eta}_1 = 4.246$

$\hat{\eta}_2 = 3.511$

$\hat{\eta}_3 = 3.381$

$\hat{\eta}_4 = 2.822$

$\hat{\eta} = 3.525$

e $\widehat{RR}$, solução de (III.2.3.2), dado por:

$$\widehat{RR} = 1.345$$

os pesos são:

$p_1=7.712$

$p_2=7.751$

$p_3 = 8.204$

$p_4 = 6.334$

e com os $\hat{\eta}_i$' s em ordem cresecente, logo estes serão os $\hat{\eta}_i^*$'s.

$\overline{\chi}_4^2 = 7.311$

e conforme Barlow et al. pg. 136

- $\rho_{12} = 0.429$
- $\rho_{23} = 0.470$

Utilizando a tabela (B.1.1) temos que a probabilidade de significância para o valor acima de $\overline{\chi}_4^2$ é menor que 0.025; portanto para um nível de significância $\alpha = 0.025$ aceitamos a hipótese do Risco Relativo decrescer conforme a idade.

III.2.7. - Estudos de Monte Carlo

Foi feito um estudo com métodos de Monte Carlo para verificarmos o comportamento do poder do teste isotônico em relação ao teste (III.2.3.3). Para tal, foram gerados 500 grupos de tabelas nas seguintes situações:

$\alpha = 0.05$, $K=3$, $M_i = 200$ $1 \leq i \leq 3$ e $C = 7, 3, 5/3, 1, 3/5, 1/3, 1/7$ sendo utilizada a aproximação de (b) de (A.8).

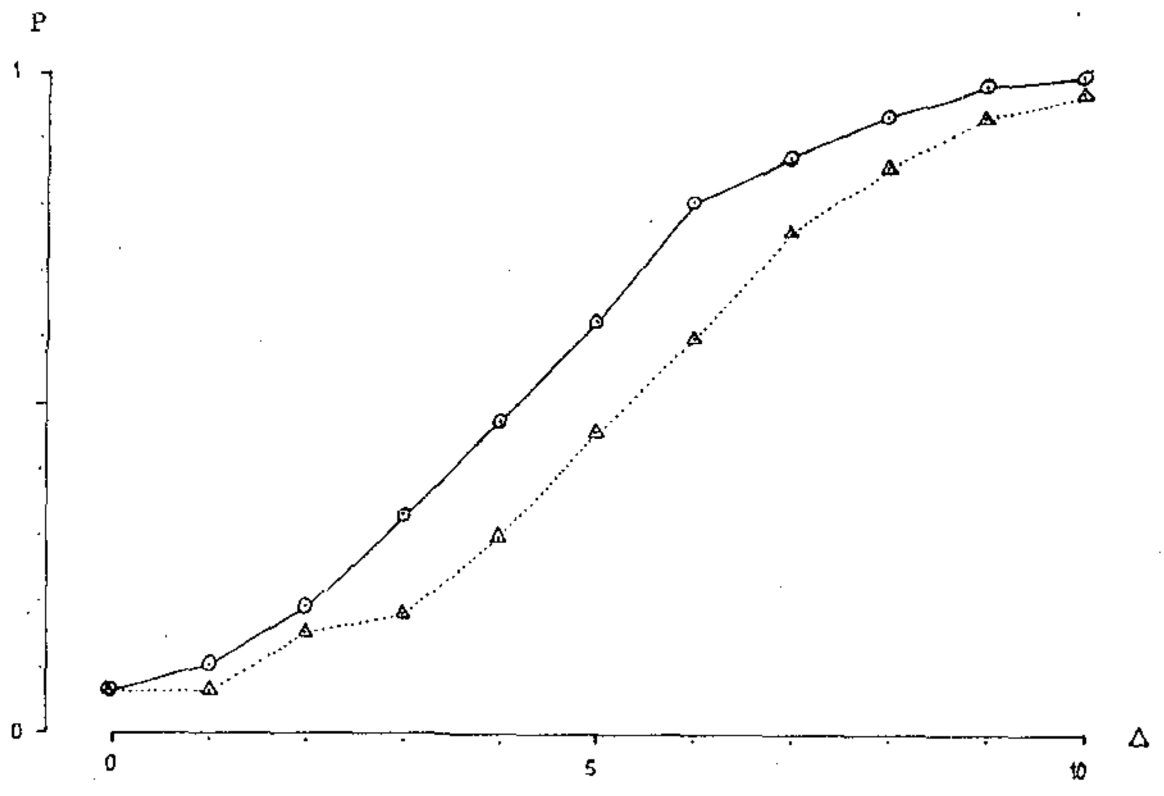
Foi então obtida, para todos os valores de C acima, a tabela 6 e podemos verificar pela figura 1 (referente à tabela 6) que para os valores dos π_i's utilizados, sempre o teste isotônico é mais poderoso que o teste (III.2.3.3).

Tabela 6 - Valores dos π_i's, de P_1 e de P_2(*).

Δ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
π_1	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
π_2	0.30	0.31	0.32	0.33	0.34	0.35	0.36	0.37	0.38	0.39	0.40
π_3	0.30	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	0.42	0.44	0.46	0.48	0.50
P_1	0.060	0.064	0.154	0.182	0.304	0.458	0.600	0.760	0.860	0.936	0.972
P_2	0.066	0.106	0.196	0.334	0.474	0.626	0.804	0.876	0.938	0.982	0.992

(*) P_1: Poder do teste (III.2.3.3).
P_2: Poder do teste Isotônico.

Figura 1 - Curvas referentes aos valores do poder do teste isotônico e do teste (III.2.3.3).



—— Poder do teste Isotônico.
... Poder do teste (III.2.3.3).

APÊNDICE A

(A.1) - Adaptação no teorema 2.3.2 de Bickel [3].

Seja:

$$p_0(\underset{\sim}{x},\eta) = \{\exp\left[\eta T(\underset{\sim}{x}) + d_0(\eta) + S(\underset{\sim}{x})\right]\} I_A(\underset{\sim}{x}) \qquad (A.1.1)$$

onde :

$$d_0(\eta) = -\ln \int \cdots \int_A \exp\left[\eta T(\underset{\sim}{x}) + S(\underset{\sim}{x})\right] d\underset{\sim}{x} \quad \text{no caso contínuo}$$

$$d_0(\eta) = -\ln \sum_A \cdots \sum \exp\left[\eta T(\underset{\sim}{x}) + S(\underset{\sim}{x})\right] \quad \text{no caso discreto}$$

$$\underset{\sim}{x} = (x_1, \ldots, x_n)'$$

e seja H a coleção de todos η tal que $d_0(\eta)$ é finito.

<u>Teorema</u> - Se $\underset{\sim}{X} = (X_1, \ldots, X_n)'$ é distribuído de acordo (A.1.1) e η é um ponto interior de H, então a função geradora de momentos de $T(\underset{\sim}{X})$ existe e é dada por:

$$\Psi(s) = \exp\{ d_0(\eta) - d_0(s+\eta) \}$$

para s em alguma vizinhança de 0.

Além disso,

$$E\left[T(\underset{\sim}{X})\right] = -d_0'(\eta) \quad \text{e} \quad Var\left[T(\underset{\sim}{X})\right] = -d_0''(\eta)$$

Em (i) de (II.1.) temos definido:

$$f(x_1 / m_1;\theta) = G(x_1)\exp(\, x_1\theta + H(\theta)\,)$$

onde :

$$\begin{cases} G(x_1) = \binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1-x_1} \\ H(\theta) = -\ln \sum\limits_{u=K}^{\ell} \binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}\exp(\theta u) \end{cases}$$

com :

$$\begin{cases} K=\max(0,m_1-n_2) \\ \ell=\min(m_1,n_1) \\ x_1=K,K+1,\dots,\ell \quad \text{e} \quad 0\leqslant m_1\leqslant n_1+n_2 \end{cases}$$

Se chamarmos:

$$T(\underset{\sim}{x})=x_1, \ \eta=\theta \ , \ d_0(\eta)=H(\theta), \ S(\underset{\sim}{x}) = \ln(G(x_1))$$

$A=\{\, x_1$ tal que $K\leqslant x_1\leqslant \ell \,\}$, então $f(x_1/m_1;\theta)$ fica reparametrizada conforme (A.1.1) e com essa notação temos que $d_0(\eta)$ será finito para qualquer $\theta\in R$, consequentemente $H\equiv R$ e todo η em R será um ponto interior de H.

Logo, aplicando o teorema acima,

$$E_\theta(X_1 / m_1) = E\left[T(\underset{\sim}{X})\right] = -W'(\theta)$$

e

$$Var_\theta(X_1/m_1) = Var\left[T(\underset{\sim}{X})\right] = -W''(\theta)$$

para todo θ em R.

(A.2) - Adaptação à teoria de Lehmann [18] pgs. 134 a 140.

Pelo teorema 4.3 de Lehmann [18] , se (U,T) são distribuídas conjuntamente conforme:

$$dP^{U,T}_{\theta,v} = C(\theta,v)\exp(\theta u + \sum_{i=1}^{K} v_i t_i)\, d_{v(u,t)} \qquad (A.2.1)$$

com $(\theta,v)\varepsilon\,\Omega$, $v=(v_1,\ldots,v_K)'$ e $t=(t_1,\ldots,t_K)'$, então todos os testes apresentados naquela secção, para as situações:

(1)	H_1: $\theta\leqslant\theta_o$	vs.	K_1: $\theta>\theta_o$
(1')	H_1': $\theta\geqslant\theta_o$	vs.	K_1': $\theta<\theta_o$
(2)	H_2: $\theta\leqslant\theta_1$ ou $\theta\geqslant\theta_2$	vs.	K_2: $\theta_1<\theta<\theta_2$
(3)	H_3: $\theta_1\leqslant\theta\leqslant\theta_2$	vs.	K_3: $\theta<\theta_1$ ou $\theta>\theta_2$
(4)	H_4: $\theta=\theta_o$	vs.	K_4: $\theta\neq\theta_o$

serão sempre UMPU.

Quando T=t, U é uma variável uni-dimensional e pelo Lema 8 do capítulo 2 de Lehmann [18] , a distribuição condicional de U dado t é dada por:

$$dP_{\theta}^{U/t}(u) = C_t(\theta)\exp(\theta u)d_{v_t}(u) \qquad (A.2.2)$$

que é uma família exponencial.

Se queremos testes para θ nas situações acima, novamente por Lehmann secção (4.4) teremos os mesmos testes quando utilizamos a distribuição (A.2.1), sendo que para as situações H_1, H_1' e H_2 os mesmos serão sempre UMP, enquanto que para as restantes estes serão sempre UMPU.

Considerando então a função distribuição de probabilidade definida em (II.1.1), se chamarmos para K=1 :

$$\theta=\ell n(\psi)$$
$$v_1=\ell n\left[p_2/(1-p_2)\right]$$
$$u=x_1$$
$$t=x_1+x_2$$
$$C(\theta,v_1) = (1-p_1)^{n_1}(1-p_2)^{n_2}$$
$$d_{v(u,t)}=\binom{n_1}{x_1}\binom{n_2}{x_2}$$

logo (II.1.1) fica reparametrizada conforme a distribuição (A.2.1) e consequentemente podemos aplicar todos os testes da secção (4.4) de Lehmann para θ(equivalentemente para ψ pois a transformação é monótona crescente). Em(II.2.) apresentamos os testes referentes às situações H_1,H_1' e H_4 respectivamente, devido às mesmas serem as mais usuais na prática. Se tomarmos a distribuição condicional de U dado T=t obtemos a função distribuição de probabilidade definida em (II.1.2) que é da forma (A.2.2) (podemos verificar reparametrizando (II.1.2), ou utilizando o Lema 8 do capítulo 2 de Lehmann), logo os testes apresentados na secção (II.2.) para θ, se considerarmos a função distribuição de probabilidade (II.1.2) serão sempre UMP para as situações H_1 e H_1' e UMPU para a situação H_4.

Considerando agora a função distribuição de probabilidade definida em (II.3.3) com $\psi_k=\psi$ para todo k, se chamarmos para um K genérico :

$$\theta=\ell n(\psi)$$

$$v_i=\ell n\left[p_{2i}/(1-p_{2i})\right]$$

$$u=\sum_{i=1}^{K} x_{1i}$$

$$t_i=x_{1i}+x_{2i}$$

$$C(\theta,v)= \prod_{i=1}^{K} (1-p_{1i})^{n_{1i}}(1-p_{2i})^{n_{2i}}$$

$$d_{v(u,t)}= \prod_{i=1}^{K} \binom{n_{1i}}{x_{1i}}\binom{n_{2i}}{x_{2i}}$$

com $i=1,\dots,K$

temos que (II.3.3) fica reparametrizada conforme (A.2.1) e similarmente ao caso anterior, podemos obter todos os testes da secção (4.4) de Lehmann, no entanto são apresentados os testes para as situações mais usuais na prática. Ao tomarmos a distribuição condicional de U dado T=t, utilizando o Lema 8 do capítulo 2 de Lehmann, verificamos que a distribuição resultante é da forma(A.2.2), logo conforme a secção (4.4) de Lehmann, os testes apresentados em (II.3) serão sempre UMP para as situações H_1 e H_1' e UMPU para a situação H_4.

(A.3) - Equacionamento da raíz de $\tilde{x}$.

Temos que $\tilde{x}$ definido em (iii) de (II.1.) para grandes valores de n_1, n_2, m_1 e $n_1+n_2-m_1$ é a solução de:

$$\psi = \frac{\tilde{x}(n_2-m_1+\tilde{x})}{(n_1-\tilde{x})(m_1-\tilde{x})} \qquad (A.3.1)$$

com a condição de que $\max(0,m_1-n_2) \leqslant \tilde{x} \leqslant \min(n_1,m_1)$.

Desenvolvendo (A.3.1) obtemos:

$$(\psi-1)\tilde{x}^2 + (m_1-n_2-\psi(m_1+n_1))\tilde{x} + n_1 m_1 \psi = 0$$

e as raízes para $\psi \neq 1$ serão dadas por:

$$r = \{ -(m_1 - n_2 - \psi(m_1 + n_1)) \pm$$

$$\pm \{ (m_1 - n_2 - (m_1 + n_1))^2 - 4n_1 m_1 \psi(\psi-1) \}^{1/2} \}/2(\psi-1)$$

podemos escrever,

$$n_2 - m_1 + \psi(m_1 + n_1) = n_2 - m_1 + \psi m_1 + \psi n_1 =$$

$$n_2 - m_1 + \psi m_1 + \psi n_1 + n_1 - n_1 = n_1 + n_2 + (\psi-1)(m_1 + n_1)$$

logo,

$$r = \{ (n_1 + n_2 + (\psi-1)(m_1 + n_1)) \pm$$

$$\pm \{ (n_1 + n_2 + (\psi-1)(m_1 + n_1))^2 - 4n_1 m_1 \psi(\psi-1) \}^{1/2} \}/2(\psi-1) =$$

$$= \left\{ \frac{1}{2} \left(\frac{n_1 + n_2}{\psi-1} + m_1 + n_1 \right) \right\} \pm$$

$$\pm\left[\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_1+n_2}{\psi-1}+m_1+n_1\right)\right\}^2-\frac{m_1 n_1 \psi}{\psi-1}\right]^{1/2}\Bigg\}$$

se chamarmos :

$$a=\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_1+n_2}{\psi-1}+m_1+n_1\right)\right\}$$

$$b=\left[\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_1+n_2}{\psi-1}+m_1+n_1\right)\right\}^2-\frac{m_1 n_1 \psi}{\psi-1}\right]^{1/2}$$

temos que :

(a) $b>0$

(b) quando $a\leq 0$ então $\psi<1$, nesse caso $a^2<b^2$ e como $b>0$, logo $b\ |a|$ e $r=a+b=b-|a|$.

(c) quando $a>0$ e $\psi>1$ temos $b^2<a^2$ e como $b>0$, logo $b<|a|$ e $r=a-b=|a|-b$ pois para $r=a+b, r>\min(n_1,m_1)$ e quando $\psi<1$ temos $b^2>a^2$ e nesse caso devemos tomar como raíz $r=b-|a|$ pelo mesmo motivo acima.

Portanto por (a),(b) e (c) podemos escrever:

$$r=\big||a|-b\big|.$$

(A.4) - Equacionamento de $E(X_{1i}/\psi)$ para $i=1,\ldots,K$.

Por (i) de (II.3.2.) temos que $E(X_{1i}/\psi)$ deve ser a solução de :

$$\frac{E(X_{1i}/\psi)\{n_{2i}-m_{1i}+E(X_{1i}/\psi)\}}{\{n_{1i}-E(X_{1i}/\psi)\}\{m_{1i}-E(X_{1i}/\psi)\}}=\psi$$

com a condição de que $\max(0, m_{1i} - n_{1i}) \leq E(X_{1i}/\psi) \leq \min(n_{1i}, m_{1i})$.

Para $\psi \neq 1$ e um i genérico se chamarmos $\tilde{x} = E(X_{1i}/\psi)$, $n_1 = n_{1i}$, $n_2 = n_{2i}$ e $m_1 = m_{1i}$ e utilizarmos o que foi mostrado em (A.3), temos:

$$E(X_{1i}/\psi) = \text{ABS}\left\{\text{ABS}\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_{1i} + n_{2i}}{\psi - 1} + m_{1i} + n_{1i}\right)\right\} - \right.$$

$$\left. - \left[\left\{\frac{1}{2}\left(\frac{n_{1i} + n_{2i}}{\psi - 1} + m_{1i} + n_{1i}\right)\right\}^2 - \frac{m_{1i} n_{1i} \psi}{\psi - 1}\right]^{1/2}\right\}$$

onde ABS: módulo.

(A.5) - Aproximação normal para a Hipergeométrica.

Sejam n_1, n_2 e x_1 inteiros positivos e supomos que eles tendem para infinito talque:

$$\frac{m_1}{n_1 + n_2} \to t \quad , \quad \frac{n_1}{n_1 + n_2} \to p \quad , \quad \frac{n_2}{n_1 + n_2} \to q \quad , \quad 0 < t, p, q < 1 \ ,$$

$$h(x_1 - m_1 p) \to x$$

$$\text{onde } h = 1 / \left[(n_1 + n_2) pqt(1-t)\right]^{1/2}$$

$$\text{então } \binom{m_1}{x_1}\binom{n_2}{m_1 - x_1} \Big/ \binom{n_1 + n_2}{m_1} \sim h\Phi(x)$$

onde $\Phi(x)$ é a função densidade de probabilidade de uma $N(0,1)$.

(A.4) - Situações onde não temos raíz positiva para o estimador de m.v. condicional.

(A.6.1) - Situação de uma única tabela.

Essa situação refere-se ao estudo do polinômio(II.3.20).

Casos a considerar:

(i) - Quando $a>0$ ou seja $m_{1k}>n_{2k}$

Temos duas possibilidades:

(a) - Quando $c=b$ ou $x_{1k}=\min(m_{1k},n_{1k})$.

Nessa situação o polinômio (II.3.20) fica da seguinte forma:

$$-a_a x^a - a_{a+1}x^{a+1} - \ldots - a_{b-1}x^{b-1} = 0$$

Logo teremos para o polinômio acima, uma raíz igual a zero e as demais raízes negativas ou complexas.Nessa situação ou pelo menos a frequencia observada $m_{1k}-x_{1k}=0$ ou pelo menos a frequencia observada $n_{1k}-x_{1k}=0$.

(b) - Quando $c=a$ ou $x_{1k}=m_{1k}-n_{2k}$.

Nessa situação o polinômio (II.3.20) fica da seguinte forma:

$$a_{a+1}x^{a+1} + a_{a+2}x^{a+2} + \ldots + a_b x^b = 0$$

E teremos para o polinômio acima, uma raíz igual a zero e o restante das raízes negativas ou complexas.Para essa situação temos pelo menos a frequencia observada $n_{2k}-m_{1k}+x_{1k}=0$.

(ii) - Quando a=0 ou seja $m_{1k} \leq n_{2k}$.

Temos duas possibilidades:

(a) - Quando c=b ou $x_{1k} = \min(m_{1k}, n_{1k})$.

Nessa situação o polinômio (II.3.20) fica da seguinte forma:

$$-a_a - a_{a+1}x^{a+1} - \ldots - a_{b-1}x^{b-1} = 0$$

Logo para esse polinômio acima todas as raízes serão negativas ou complexas.Para essa situação pelo menos ou temos a frequencia observada $m_{1k} - x_{1k} = 0$ ou a frequencia observada $n_{1k} - x_{1k} = 0$.

(b) - Quando c=a ou $x_{1k} = 0$.

Nessa situação o polinômio (II.3.20) fica da seguinte forma:

$$-a_{a+1}x^{a+1} - a_{a+2}x^{a+2} - \ldots - a_b x^b = 0$$

Para esse polinômio acima teremos uma raíz igual a zero e o restante das raízes complexas ou negativas e para essa situação pelo menos a frequencia observada $x_{1k} = 0$.

Portanto quando temos pelo menos uma frequencia observada igual a zero, sempre cairemos em pelo menos uma das 4 situações acima e consequentemente não teremos raíz positiva para o polinômio.

(A.6.2) - Situação de K tabelas.

Essa situação refere-se ao estudo do polinômio(II.3.21).

Casos a considerar:

(i) - Quando $a>0$ ou seja pelo menos existe um k tal que $m_{1k}>n_{2k}$.

Temos duas possibilidades:

(a) - Quando $c=b$ ou $x_{1.}=\sum_{k=1}^{K}\min(m_{1k},n_{1k})$.

Nessa situação o polinômio (II.3.21) fica da seguinte forma:

$$-a_a x^a - a_{a+1}x^{a+1} - \dots - a_{b-1}x^{b-1} = 0$$

Logo teremos para o polinômio acima, uma raíz igual a zero e o restante sendo raízes negativas ou complexas.Nessa situação para a k-ésima tabela ou pelo menos a frequencia observada $m_{1k}-x_{1k}=0$ ou pelo menos a frequencia observada $n_{1k}-x_{1k}=0$.

(b) - Quando $c=a$ ou $x_{1.}=\sum_{k=1}^{K}\max(0,m_{1k}-n_{2k})$.

Nessa situação o polinômio (II.3.21) fica da seguinte forma:

$$a_{a+1}x^{a+1} + a_{a+2}x^{a+2} + \dots + a_b x^b = 0$$

E teremos para o polinômio acima, uma raíz igual a zero e o restante das raízes negativas ou complexas.Para essa situação na k-ésima tabela devemos ter pelo menos a frequencia observada $n_{2k} - m_{1k} + x_{1k} = 0$ ou pelo menos a frequencia observada $x_{1k}=0$.

(ii) - Quando $a=0$ ou seja $m_{1k} \leq n_{2k}$ para todo k.

Temos duas possibilidades:

(a) - Quando $c=b$ ou $x_{1.} = \sum_{k=1}^{K} \min(m_{1k}, n_{1k})$.

Nessa situação o polinômio (II.3.21) fica da seguinte forma:

$$-a_a - a_{a+1}x^{a+1} - \ldots - a_{b-1}x^{b-1} = 0$$

Logo para esse polinômio acima todas as raízes serão negativas ou complexas, e devemos ter na k-ésima tabela ou pelo menos a frequencia observada $m_{1k}-x_{1k}=0$ ou pelo menos a frequencia observada $n_{1k}-x_{1k}=0$.

(b) - Quando $c=a$ ou $x_{1k}=0$ para todo k.

Nessa situação o polinômio (II.3.21) fica da seguinte forma:

$$-a_{a+1}x^{a+1} - a_{a+2}x^{a+2} - \ldots - a_b x^b = 0$$

Para esse polinômio acima temos uma raíz igual a zero e o restante complexas ou negativas e para essa situação pelo menos na k-ésima tabela a frequencia observada $x_{1k}=0$.

Logo quando temos nas K tabelas frequencias de um mesmo tipo e/ou de uma mesma diagonal iguais a zero, havendo em cada tabela pelo menos uma frequencia nula, cairemos sempre numa das 4 situações acima e consequentemente não teremos raíz positiva para o polinômio.

(A.7) - Equacionamento da raíz q_{2k} para $k=1,\ldots,K$.

Temos que $\hat{q}_{2k}$, estimativa de m.v. de q_{2k} sob H_o, definida em (III.1.3.3) é a raíz positiva de :

$$\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})(\hat{q}_{2k})^2 - \left[Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{1k})\right]\hat{q}_{2k} + (Y_{1k}+Y_{2k}) = 0 \tag{A.7.1}$$

com a condição de que $\hat{q}_{2k} \in (0,1)$.

As raízes de (A.7.1) são dadas por:

$$r = Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k}) \quad \pm$$

$$\pm \left\{\left[Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k})\right]^2 - 4\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})(Y_{1k}+Y_{2k})\right\}^{1/2}\Big/2\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})$$

$$= \frac{Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k})}{2\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})} \quad \pm$$

$$\pm \left\{\left[\frac{Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k})}{2\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})}\right]^2 - \frac{(Y_{1k}+Y_{2k})}{\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})}\right\}^{1/2}$$

Se chamarmos:

$$a = \frac{Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k})}{2\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})}$$

$$b = \left\{\left[\frac{Y_{1k}+m_{2k}+\widehat{RR}(m_{1k}+Y_{2k})}{2\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})}\right]^2 - \frac{(Y_{1k}+Y_{2k})}{\widehat{RR}(m_{1k}+m_{2k})}\right\}^{1/2}$$

temos que:

(a) $0<a<1$

(b) $b\geq 0$

(c) $a^2>b^2$ logo $a>b$

(d) $a+b\geq 1$

Portanto por (a),(b),(c) e (d) devemos tomar como raiz $m=a-b$.

(A.8) - Desenvolvimento matemático para obtenção do teste isotônico.

O estudo é dividido em três casos:

(a) Quando os b_i, $1\leq i\leq K$ são grandes.

(b) Quando os a_i, $1\leq i\leq K$ são grandes.

(c) Quando ambos a_i e b_i, $1\leq i\leq K$ são grandes.

(a) - A situação mais comum é quando os b_i são maiores que os a_i, principalmente para doenças raras onde é difícil incluir muitos casos expostos. Considere então os a_i, $1\leq i\leq K$ como fixos e os b_i grandes. Sejam A_{ij} variáveis aleatórias independentes com distribuição Geométrica e parâmetros $(1-\pi_i)$, $1\leq i\leq K$, $1\leq j\leq b_i$, $0<\pi_i<1$. Sejam:

$$\bar{A}_{i.} = \sum_{j=1}^{b_i} A_{ij}/b_i \ , \quad 1\leq i\leq K \qquad \text{(A.8.1)}$$

tal que

$$P(A_{ij}=a) = \pi_i^a(1-\pi_i)$$

e

$$P\left(\sum_{j=1}^{b_i} A_{ij}=a_i\right) = \binom{a_i+b_i-1}{a_i}\pi_i^{a_i}(1-\pi_i)^{b_i} \quad =$$

$$= \binom{M_i - 1}{a_i} \pi_i^{a_i} (1-\pi_i)^{(M_i - b_i)} = P(\bar{A}_{i.} = a_i / b_i) \qquad (A.8.2)$$

e também

$$E(\bar{A}_{i.}) = \pi_i/(1-\pi_i) = \mu_i$$

$$\mathrm{Var}(\bar{A}_{i.}) = \pi_i/\left[(1-\pi_i)^2 b_i\right] = \sigma_i^2/b_i \qquad (A.8.3)$$

Pelo teorema Central do Limite,

$$\sqrt{b_i}(\bar{A}_{i.} - \mu_i) \underset{b_i \to \infty}{\overset{L}{\to}} N(0, \sigma_i^2) \qquad (A.8.4)$$

Definindo,

$$S_i = \bar{A}_{i.}(N_{oi}/N_{1i}) \qquad (A.8.5)$$

então,

$$E(S_i) = \mu_i(N_{oi}/N_{1i}) = RR_i \qquad (A.8.6)$$

e

$$\mathrm{Var}(S_i) = (N_{oi}/N_{1i})^2 \sigma_i^2/b_i$$

$$= (N_{oi}/N_{1i})^2 \pi_i/\left[(1-\pi_i)^2 b_i\right] \qquad (A.8.7)$$

tal que por (A.8.5) e (A.8.2),

$$P(S_i = s_i) = P(\bar{A}_{i.} = a_i) =$$

$$= \binom{M_i - 1}{a_i} \left(\frac{RR_i}{RR_i + N_{oi}/N_{1i}} \right)^{a_i} \left(\frac{N_{oi}/N_{1i}}{RR_i + N_{oi}/N_{1i}} \right)^{b_i} \qquad (A.8.8)$$

e consequentemente

$$P(\underset{\sim}{S}=\underset{\sim}{s}) = \prod_{i=1}^{K} \binom{M_i - 1}{a_i} \left(\frac{RR_i}{RR_i + N_{oi}/N_{1i}} \right)^{a_i} \left(\frac{N_{oi}/N_{1i}}{RR_i + N_{oi}/N_{1i}} \right)^{b_i} \qquad (A.8.9)$$

onde $\underset{\sim}{S} = (S_1, \ldots, S_K)'$ e $\underset{\sim}{s} = (s_1, \ldots, s_K)'$.

Portanto para maximizarmos (A.8.9) sob H_o e H_1 de (III.2.5.1) é equivalente a maximizarmos (III.2.3.1). Já que os S_i, $1 \leq i \leq K$ são assintóticamente normais com médias RR_i e variancias dadas por (A.8.7), testar H_o vs. H_1 de (III.2.5.1) é(assintóticamente) equivalente a testar a igualdade de K médias de normais contra uma alternativa ordenada.Existe, contudo, um problema adicional para ser resolvido, pois as variancias dependem dos π_i's.

Para a i-ésima variável a transformação que estabiliza a variancia é

$$Z_i = C_i \ell n\{2S_i/C_i + 2[(S_i/C_i)(1+(S_i/C_i))]^{1/2} + 1\} \qquad (A.8.10)$$
$$\text{onde } C_i = N_{oi}/N_{1i}$$

e os Z_i, $1 \leq i \leq K$,(por Wilks[27] pg. 259) são assintóticamente normais, tal que para b_i grande a distribuição de Z_i pode ser aproximada por:

$$N(\xi_i, \zeta_i^2) \qquad (A.8.11)$$

onde

$$\xi_i = C_i \ell n\{2RR_i/C_i + 2\{(RR_i/C_i)[1+(RR_i/C_i)]\}^{1/2} + 1\} \qquad (A.8.12)$$

e

$$\zeta_i^2 = (N_{oi}/N_{1i})^2 (1/b_i) \qquad (A.8.13)$$

Desde que a transformação (A.8.10) é contínua, um a um e monótona crescente, então, quando $C_i = C$ para todo i, a ordem em H_1 de (III.2.5.1) é preservada sob ela e, conforme Barlow et al. (1972 secção 3.2), o teste isotônico para (III.2.5.1) é rejeitar para grandes valores de:

$$\bar{\chi}_K^2 = \sum_{i=1}^{K} w_i (\hat{\mu}_i^* - \hat{\mu})^2 \qquad (A.8.14)$$

onde

$$\hat{\mu} = C\ell n\{2\widehat{RR}/C + 2\{(\widehat{RR}/C)[1+(\widehat{RR}/C)]\}^{1/2} + 1\} \qquad (A.8.15)$$

$\hat{\mu}_i^*$ são a regressão isotônica de
$\hat{\mu}_i$ com pesos w_i. (A.8.16)

$$\hat{\mu}_i = C\ell n\{2\widehat{RR}_i/C + 2\{(\widehat{RR}_i/C)[1+(\widehat{RR}_i/C)]\}^{1/2} + 1\} \qquad (A.8.17)$$

$$w_i = 1/\zeta_i^2 = b_i (N_{1i}/N_{oi})^2 \qquad (A.8.18)$$

e $\widehat{RR}$ é a solução de (III.2.3.2) e $\widehat{RR}_i = a_i N_{oi}/(b_i N_{1i})$.

(b) - Se os a_i, $1 \leq i \leq K$ são grandes, de maneira análoga ao ítem anterior, o teste isotônico é rejeitar H_o vs. H_1 de (III.2.5.1) para grandes valores de :

$$\overline{X}_K^2 = \sum_{i=1}^{K} p_i (\hat{\eta}_i^* - \hat{\eta})^2 \qquad \text{(A.8.19)}$$

onde

$$p_i = a_i (N_{oi}/N_{1i})^2 \qquad \text{(A.8.20)}$$

$$\hat{\eta} = (1/C)\ln\{2C/\widehat{RR} + 2[C/\widehat{RR}(1 + C/\widehat{RR})]^{1/2} + 1\} \qquad \text{(A.8.21)}$$

$\hat{\eta}_i^*$ são a regressão isotônica

dos $\hat{\eta}_i$ com pesos p_i. (A.8.22)

$$\hat{\eta}_i = (1/C)\ln\{2C/\widehat{RR}_i + 2[C/\widehat{RR}_i(1 + C/\widehat{RR}_i)]^{1/2} + 1\} \qquad \text{(A.8.23)}$$

e $\widehat{RR}$ e $\widehat{RR}_i$, $1 \leq i \leq K$ são conforme (a).

(c) - Se ambos os a_i, $1 \leq i \leq K$ e os b_i são grandes, tanto (A.8.14) quanto (A.8.19) podem ser utilizados.

APÊNDICE B

(B.1) - Alguns valores de $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$e tabelas com valores críticos de $\bar{\chi}^2_K$.

Como foi mencionado em (III.2.5.) $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$ é a probabilidade sob H_o de que a função de regressão $\hat{\mu}_i^*$ tome exatamente ℓ valores distintos, e conforme Barlow et al. pgs.140 e 141,

para K=3

$$P(1,3;\underset{\sim}{w}) = 1/4 - (1/2\pi)\sin^{-1}\rho_{12}$$

$$P(2,3;\underset{\sim}{w}) = 1/2$$

$$P(3,3;\underset{\sim}{w}) = 1/2 - P(1,3;\underset{\sim}{w})$$

e para K=4

$$P(1,4;\underset{\sim}{w}) = 1 - P(3,4;\underset{\sim}{w})$$

$$P(2,4;\underset{\sim}{w}) = 1 - P(4,4;\underset{\sim}{w})$$

$$P(3,4;\underset{\sim}{w}) = 3/8 + (1/4\pi)(\sin^{-1}\rho_{12.3} + \sin^{-1}\rho_{23})$$

$$P(4,4;\underset{\sim}{w}) = 1/8 + (1/4\pi)(\sin^{-1}\rho_{12} + \sin^{-1}\rho_{23})$$

onde

$$\rho_{12} = -\left[\frac{w_1 w_3}{(w_1+w_2)(w_2+w_3)}\right]^{1/2}$$

$$\rho_{23} = -\left[\frac{w_2 w_4}{(w_2+w_3)(w_3+w_4)}\right]^{1/2}$$

$$\rho_{12.3} = \frac{\rho_{12}}{\left[1-\rho_{23}^2\right]^{1/2}}$$

Para obtenção dos $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$'s e de valores críticos de $\bar{\chi}^2_K$, apresentamos a seguir quatro tabelas (B.1.1 a B.1.4) para algumas situações particulares.

As tabelas B.1.1 e B.1.2 são de valores críticos de $\bar{\chi}^2_K$ referentes a níveis de significância(α) de 10%, 5%, 2.5%, 1% e 0.5%, sob a hipótese H_o de (III.2.5.1) quando K=3 e K=4 respectivamente; a tabela B.1.1 apresenta valores críticos de $\bar{\chi}^2_3$ tabulados contra o coeficiente de correlação ρ_{12} e a tabela B.1.2 apresenta os valores críticos de $\bar{\chi}^2_4$ tabulados contra os coeficientes de correlação ρ_{12} e ρ_{23}, com a condição de que $\rho^2_{12} + \rho^2_{23} \leq 1$.

A tabela B.1.3 apresenta os valores críticos de $\bar{\chi}^2_K$ para K=3(1)12 referentes a níveis de significância(α) de 10%,5% , 2.5%, 1% e 0.5%, quando os pesos são iguais para as K tabelas.

A tabela B.1.4 apresenta valores de $P(\ell,K;\underset{\sim}{w})$ para K,ℓ = 2(1)12 para situações de pesos iguais nasK tabelas.

obs. Quando utilizarmos a aproximação definida em (b) de (A.8) , vale tudo o que foi apresentado acima, apenas sendo necessário substituirmos os p's no lugar dos w's e os η's no lugar dos μ's.

Tabela B.1.1 - Valores críticos de $\bar{\chi}^2_3$.

$\rightarrow \rho_{12}$	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
α 0.1	2.952	2.885	2.816	2.742	2.664	2.580	2.486	2.379	2.251	2.080	1.642
0.05	4.231	4.158	4.081	4.001	3.914	3.820	3.715	3.593	3.446	3.245	2.706
0.025	5.537	5.459	5.378	5.292	5.200	5.098	4.985	4.852	4.689	4.465	3.841
0.01	7.289	7.208	7.122	7.030	6.932	6.822	6.700	6.556	6.377	6.130	5.413
0.005	8.628	8.543	8.455	8.360	8.258	8.146	8.016	7.865	7.677	7.413	6.635

fonte: Barlow et al. [1].

Tabela B.1.2 - Valores críticos de $\bar{\chi}^2_4$.

$-\rho_{23}$	α	$-\rho_{12}$: 0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7
0.0	0,1	4,010							
	0,05	5.435							
	0,025	6.861							
	0,01	8.746							
	0,005	10.171							
0,1	0.1	3.952	3.891						
	0.05	5.372	5.305						
	0.025	6.794	6.724						
	0.01	8.676	8.601						
	0.005	10.098	10.020						
0.2	0.1	3,893	3,827	3,758					
	0.05	5.307	5.235	5.160					
	0.025	6.725	6.649	6.570					
	0.01	8.602	8.522	8.437					
	0.005	10.022	9.939	9,851					
0.3	0.1	3.831	3,760	3,685	3.606				
	0.05	5.239	5.162	5,080	4.993				
	0.025	6.653	6,571	6.484	6.391				
	0.01	8.525	8,438	8,346	8.246				
	0,005	9.942	9.852	9.756	9.653				
0,4	0.1	3.765	3.688	3.607	3.519	3,423			
	0.05	5.166	5.083	4.994	4.898	4.791			
	0.025	6.575	6.486	6,392	6.289	6.174			
	0.01	8.442	8,348	8,247	8.137	8.014			
	0.005	9.855	9,758	9,653	9.539	9.411			
0.5	0.1	3.695	3,610	3.521	3.423	3,313	3.187		
	0.05	5.088	4,997	4,898	4.791	4.670	4.528		
	0.025	6.491	6.394	6.289	6,173	6,043	5.891		
	0,01	8.352	8.248	8.136	8.013	7.873	7.709		
	0.005	9.761	9.654	9.537	9.409	9,264	9.092		
0.6	0.1	3.617	3.523	3.422	3.310	3.183	3.031	2.837	
	0.05	5.002	4.900	4.789	4.665	4.524	4.354	4.135	
	0.025	6.398	6.289	6.170	6.038	5.886	5.702	5.462	
	0.01	8,251	8.135	8.008	7.867	7.703	7.504	7.244	
	0.005	9.656	9,535	9.404	9.256	9.085	8.877	8.604	
0.7	0.1	3.530	3.422	3.305	3.172	3.017	2.822	2.550	1.987
	0,05	4.904	4.787	4.657	4.510	4.337	4.118	3.805	3.137
	0.025	6.291	6.166	6.027	5.870	5.682	5.443	5.100	4.346
	0.01	8.135	8.002	7.854	7.684	7.482	7.223	6.846	6.000
	0.005	9.534	9.395	9.242	9.065	8.853	8.581	8.183	7.279
0.8	0,1	3,427	3.296	3.151	2.981	2.770	2.473	1.642	
	0.05	4.787	4.644	4.483	4.294	4.056	3.715	2.706	
	0.025	6.163	6.011	5.838	5.634	5.375	4.999	3.841	
	0.01	7.994	7,832	7.647	7.427	7.146	6.734	5.412	
	0,005	9.385	9.217	9.025	8.795	8.500	8.064	6.635	
0.9	0.1	3.291	3.110	2.897	2.621	2.166			
	0.05	4.631	4.432	4,195	3.883	3.353			
	0.025	5.990	5.778	5.523	5.182	4.591			
	0.01	7.804	7.577	7.303	6.933	6.277			
	0.005	9.183	8.948	8.661	8.273	7.576			
1.0	0.1	2.952							
	0.05	4.231							
	0.025	5.537							
	0.01	7.289							
	0.005	8.628							

fonte: Barlow et al. [1] .

Tabela B.1.3 - Valores críticos de $\bar{\chi}^2_k$ para pesos iguais.

k		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
α	0.1	2.580	3.187	3.636	3.994	4.289	4.542	4.761	4.956	5.130	5.288
	0.05	3.820	4.528	5.049	5.460	5.800	6.088	6.339	6.560	6.758	6.937
	0.025	5.098	5.891	6.471	6.928	7.304	7.624	7.901	8.145	8.363	8.561
	0.01	6.822	7.709	8.356	8.865	9.284	9.639	9.946	10.216	10.458	10.676
	0.005	8.146	9.092	9.784	10.327	10.774	11.153	11.480	11.767	12.025	12.257

fonte : Barlow et al. [1] .

Tabela B.1.4 - Valores de $P(\ell, K; \underset{\sim}{w})$ para pesos iguais.

ℓ	k = 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.50000	0.33333	0.25000	0.20000	0.16667	0.14286	0.12500	0.11111	0.10000	0.09091	0.08333
2	0.50000	0.50000	0.45833	0.41667	0.38056	0.35000	0.32411	0.30198	0.28290	0.26627	0.25166
3		0.16667	0.25000	0.29167	0.31250	0.32222	0.32569	0.32552	0.32316	0.31950	0.31507
4			0.04167	0.08333	0.11806	0.14583	0.16788	0.18542	0.19943	0.21068	0.21974
5				0.00833	0.02083	0.03472	0.04861	0.06186	0.07422	0.08560	0.09602
6					0.00139	0.00417	0.00799	0.01250	0.01744	0.02260	0.02785
7						0.00020	0.00069	0.00150	0.00260	0.00395	0.00551
8							0.00002	0.00010	0.00024	0.00045	0.00075
9								0.00000	0.00001	0.00003	0.00007
10									0.00000	0.00000	0.00000
11										0.00000	0.00000
12											0.00000

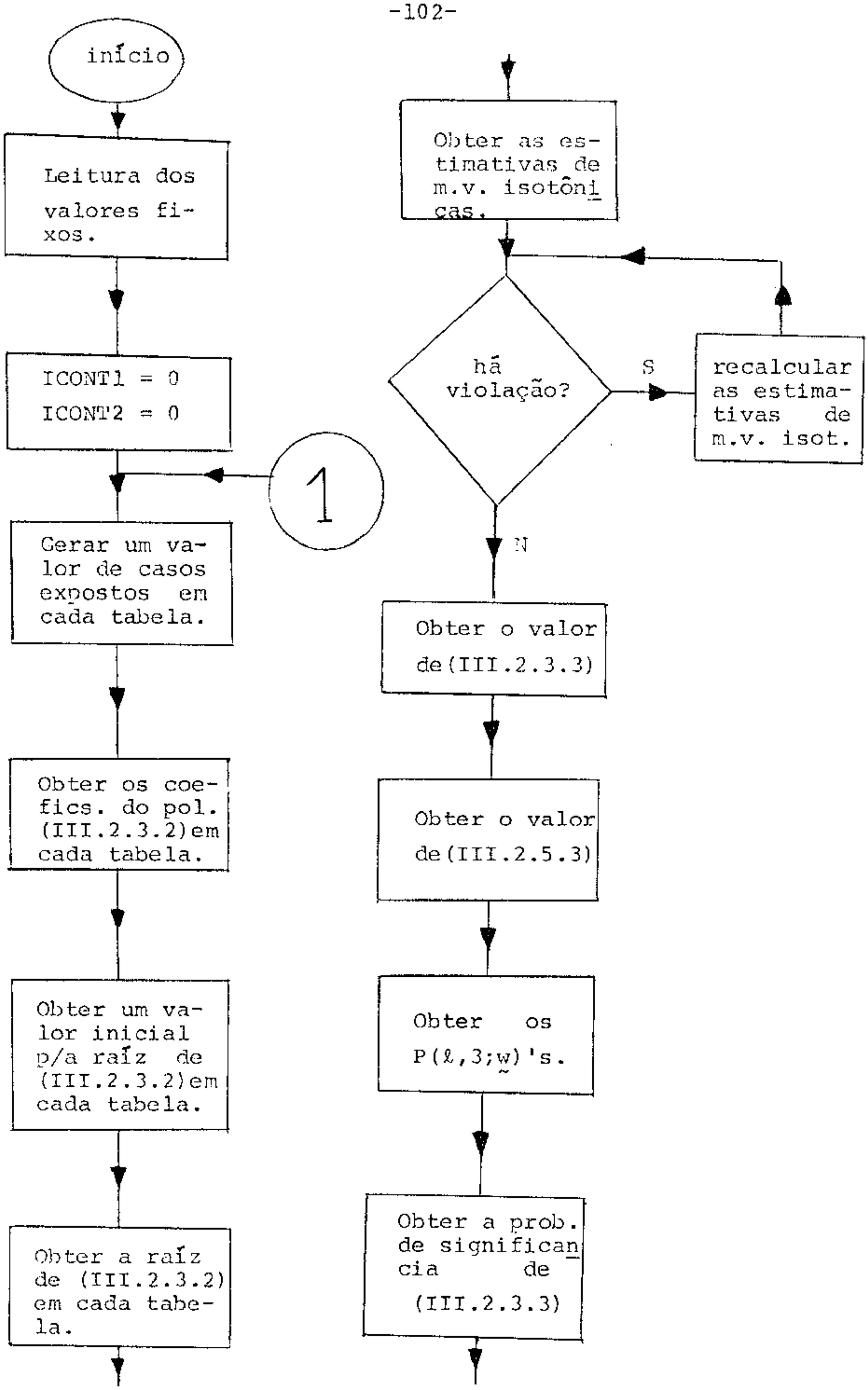
fonte : Barlow et al. [1].

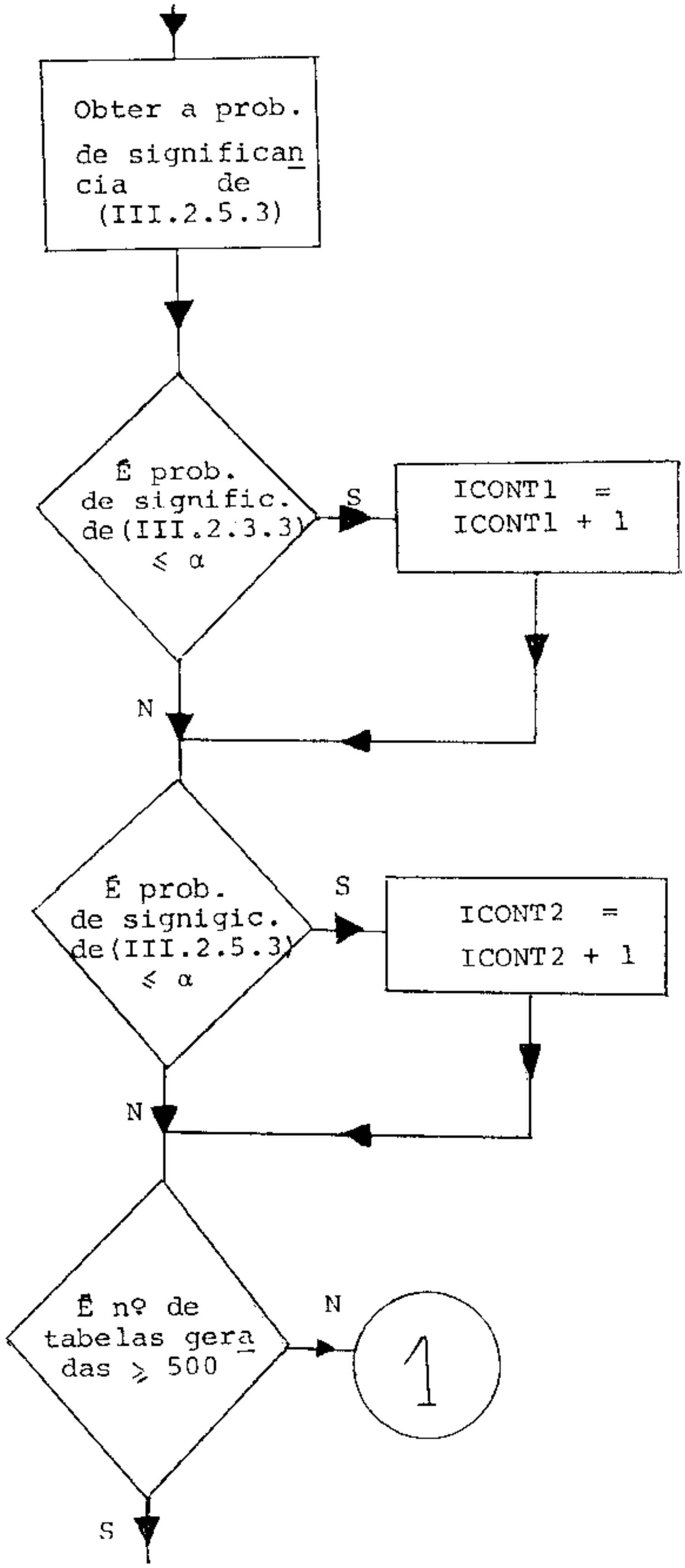
(B.2) - Fluxograma e programa referentes ao Monte Carlo.

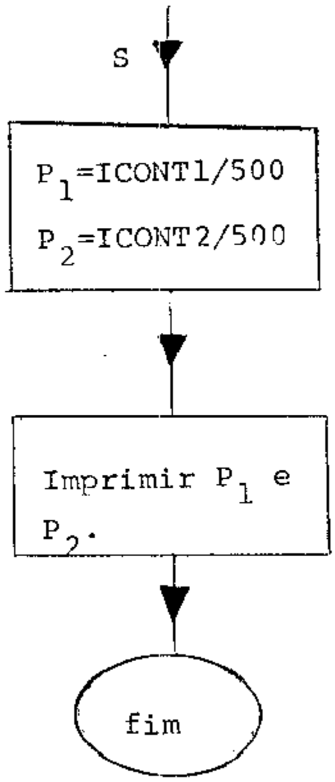
Para estimarmos o poder do teste (III.2.3.3) e o poder do teste isotônico, utilizamos o programa listado em B.2.2 escrito na linguagem FORTRAN IV, cujo fluxograma é exibido em B.2.1.

O programa utiliza subrotinas do IMSL(INTERNATIONAL MATHEMATICAL & STATISTICAL LIBRARIES) para obtenção das probabilidades de significancia e para obtenção da raíz do polinômio (III.2.3.2). Nas gerações das tabelas foi utilizado a função RAN existente na biblioteca de FORTRAN IV.

(B.2.1) - Fluxograma .


início
Leitura dos valores fixos.
ICONT1 = 0
ICONT2 = 0
1
Gerar um valor de casos expostos em cada tabela.
Obter os coefics. do pol. (III.2.3.2) em cada tabela.
Obter um valor inicial p/a raíz de (III.2.3.2) em cada tabela.
Obter a raíz de (III.2.3.2) em cada tabela.
Obter as estimativas de m.v. isotônicas.
há violação?
S
recalcular as estimativas de m.v. isot.
N
Obter o valor de (III.2.3.3)
Obter o valor de (III.2.5.3)
Obter os P(ℓ,3;w)'s.
Obter a prob. de significancia de (III.2.3.3)





onde :

P_1:Poder do teste (III.2.3.3)

P_2:Poder do teste Isotônico.

α :nível de significância.

(B.2.2) - Programa

```
      DIMENSION XN1(5),XN0(5),M(5),P(5),NA(5),NB(5),RR(5),W(5),
     *ZM(5),TOT(5),T1(5),T2(5),PV3(5)
      DOUBLE PRECISION Y
        COMMON D(5)
        EXTERNAL F
        DO 1000 II=1,11
      Y=0.5
        ICONTM=0
      ICONTS=0
      IE=2
      IS=3
C LEITURA DOS DADOS
      READ(IE,22)SIG,K,NT
22    FORMAT(F5.2,I2,I5)
      DO 2 I=1,K
      READ(IE,4)XN1(I),XN0(I),M(I),P(I)
4     FORMAT(2F9.2,I4,F5.2)
        WRITE(IS,37)I,XN1(I),XN0(I),M(I),P(I)
37      FORMAT(30X,I2,'A.',1X,'TABELA',1X,2F9.2,I4,F5.2)
      TOT(I)=XN1(I)+XN0(I)
2     CONTINUE
      DO 14 IM=1,NT
      DO 1 L=1,5
      NA(L)=0
1     NB(L)=0
      DO 5 I=1,K
C GERAR M(I) UNIFORMES
      DO 5 J=1,M(I)
      Y=RAN(Y)
      IF(Y.GT.P(I)) GO TO 27
      NA(I)=NA(I)+1
      GO TO 5
27    NB(I)=NB(I)+1
5     CONTINUE
C CALCULO DOS COEFICIENTES DO POLINOMIO
      NAT=0
      MM=0
      DO 6 L=1,K
      NAT=NAT+NA(L)
      MM=MM+M(L)
6     CONTINUE
      D(1)=FLOAT(NAT-MM)
      D(2)=(XN0(1)/XN1(1))*FLOAT(NAT-M(2)-M(3))+(XN0(2)/XN1(2))*
     *FLOAT(NAT-M(1)-M(3))+(XN0(3)/XN1(3))*FLOAT(NAT-M(1)-M(2))
      D(3)=(XN0(1)/XN1(1))*(XN0(3)/XN1(3))*FLOAT(NAT-M(2))+(XN0(1)/
     *XN1(1))*(XN0(2)/XN1(2))*FLOAT(NAT-M(3))+(XN0(2)/XN1(2))*(XN0(3)/
     *XN1(3))*FLOAT(NAT-M(1))
      D(4)=FLOAT(NAT)*(XN0(1)/XN1(1))*(XN0(2)/XN1(2))*(XN0(3)/XN1(3))
C CALCULO DE UMA ESTIMATIVA INICIAL PARA A RAIZ
      S1=0.
      S2=0.
      DO 7 I=1,K
      S1=S1+(FLOAT(NA(I))*XN0(I))/TOT(I)
      S2=S2+(FLOAT(NB(I))*XN1(I))/TOT(I)
7     CONTINUE
      RRE=S1/S2
C ENCONTRAR A RAIZ
302     A=RRE-0.1*RRE
        B=RRE+0.1*RRE
        NSIG=4
```

```
        MAXFN=100
        EPS=0.0001
        CALL ZBRENT(F,EPS,NSIG,A,B,MAXFN,IER)
        IF(IER.EQ.0)GO TO 301
        IF(IER.EQ.129)GO TO 301
        RRE=B
        GO TO 302
C CALCULO DAS ESTIMATIVAS ISOTONICAS
 301    DO 8 L=1,K
      RR(L)=(FLOAT(NA(L))*XNO(L))/(FLOAT(NB(L))*XN1(L))
       XPR=2.*SQRT((RR(L)*XN1(L)/XN0(L))**2+(RR(L)*XN1(L)/XN0(L)))
       ZM(L)=(XN0(L)/XN1(L))*ALOG(1.+(2.*XN1(L)*RR(L))/XN0(L)+XPR)
      W(L)=FLOAT(NB(L))*(XN1(L)/XN0(L))**2
 8    CONTINUE
       XPR=2.*SQRT((RRE*XN1(K)/XN0(K))**2+(RRE*XN1(K)/XN0(K)))
       Z=(XN0(K)/XN1(K))*ALOG(1.+(2.*XN1(K)*RRE)/XN0(K)+XPR)
C VERIFICACAO SE HA VIOLACAO
        J=1
        L=3
        IF(ZM(J).LE.ZM(2)) GO TO 200
        ZM(2)=(W(J)*ZM(J)+W(2)*ZM(2))/(W(J)+W(2))
        ZM(J)=ZM(2)
        IF(ZM(2).LE.ZM(L)) GO TO 203
        ZM(L)=(W(J)*ZM(J)+W(2)*ZM(2)+W(L)*ZM(L))/(W(J)+W(2)+W(L))
        ZM(2)=ZM(L)
        ZM(J)=ZM(2)
        GO TO 203
 200    IF(ZM(2).LE.ZM(L)) GO TO 203
        ZM(L)=(W(2)*ZM(2)+W(L)*ZM(L))/(W(2)+W(L))
        ZM(2)=ZM(L)
        IF(ZM(J).LE.ZM(2)) GO TO 203
        ZM(J)=(W(J)*ZM(J)+W(2)*ZM(2)+W(L)*ZM(L))/(W(J)+W(2)+W(L))
        ZM(2)=ZM(J)
        ZM(L)=ZM(2)
 203    SS=0.
C CALCULO DO CHI-QUADRADO DO MIETTINEN
      DO 11 L=1,K
      T1(L)=RRE*FLOAT(M(L))/(FLOAT(NA(L))*(RRE+XN0(L)/XN1(L)))
      T2(L)=FLOAT(M(L))*(XN0(L)/XN1(L))/(FLOAT(NB(L))*(RRE+XN0(L)/
     *XN1(L)))
      T1(L)=FLOAT(NA(L))*ALOG(T1(L))
      T2(L)=FLOAT(NB(L))*ALOG(T2(L))
      SS=SS+T1(L)+T2(L)
  11  CONTINUE
      QUIM=-2.*SS
C CALCULO DO CHI-QUADRADO ISOTONICO
      SS=0.
      DO 12 L=1,K
      SS=SS+W(L)*(ZM(L)-Z)**2
 12   CONTINUE
      QUISU=SS
C CALCULO DAS PROBABILIDADES DE VIOLACAO PARA K=3
      RO12=((W(1)*W(3))/((W(1)+W(2))*(W(2)+W(3))))
      RO12=-SQRT(RO12)
      RO12=ASIN(RO12)
        PV3(1)=0.25-0.15915494*RO12
      PV3(2)=0.5
      PV3(3)=0.5-PV3(1)
C CALCULO DAS PROBABILIDADES DE SIGNIFICANCIA
      DF=FLOAT(K-1)
```

```
      CALL MDCH(QUIM,DF,PP,IER)
      PMI=1.-PP
      PISO=0.
      DO 13 L=1,K-1
      DF=FLOAT(L)
      CALL MDCH(QUISO,DF,PP,IER)
      PISO=PISO+(1.-PP)*PV3(L+1)
13    CONTINUE
C COMPARACAAO COM O NIVEL DE SIGNIFICANCIA
      IF(PMI.LE.SIG) ICONTM=ICONTM+1
      IF(PISO.LE.SIG) ICONTS=ICONTS+1
14     CONTINUE
      PMI=FLOAT(ICONTM)/FLOAT(NT)
      PISO=FLOAT(ICONTS)/FLOAT(NT)
      XLIM=PMI-1.96*SQRT(PMI*(1.-PMI)/FLOAT(NT))
      XLSM=PMI+1.96*SQRT(PMI*(1.-PMI)/FLOAT(NT))
      XLII=PISO-1.96*SQRT(PISO*(1.-PISO)/FLOAT(NT))
      XLSI=PISO+1.96*SQRT(PISO*(1.-PISO)/FLOAT(NT))
      WRITE(IS,25)
25    FORMAT(5(/),30X,'PODER MIET.',3X,'INTERV. 95%',7X,'PODER ISOT.',3X
     *'INTERV. 95%')
      WRITE(IS,26)PMI,XLIM,XLSM,PISO,XLII,XLSI
26    FORMAT(32X,F6.4,5X,F6.4,3X,F6.4,6X,F6.4,5X,F6.4,3X,F6.4)
1000   CONTINUE
      STOP
      END
        FUNCTION F(X)
        COMMON D(5)
        F=D(1)*X**3+D(2)*X**2+D(3)*X+D(4)
        RETURN
        END

        SUBROUTINE MDCH(CS,DF,P,IER)
      REAL                  PT2
      DOUBLE PRECISION      A,Z,DGAM,EPS,W,W1,B,Z1,HALF,ONE,THRTEN,THRD
      REAL                  GAMMA
      REAL                  RINFM,X,C
      DATA                  EPS/1.0D-6/,HALF/5.D-1/,THRTEN/13.D0/,ONE/1.D0/
      DATA                  THRD/.33333333333333333333D0/
      DATA                  PT2/.22222222E0/
      DATA                  RINFM/"400000000000/
      FUNC(W,A,Z)=W*DEXP(A*DLOG(Z)-Z)
C                                    FIRST EXECUTABLE STATEMENT
C                                    TEST FOR INVALID INPUT VALUES
      IF (DF .GE. .5 .AND. DF .LE. 2.E5 .AND. CS .GE. 0.0) GO TO 5
      IER=129
      P=RINFM
      GO TO 9000
    5 IER=0
C                                    SET P=0. IF CS IS LESS THAN OR
C                                    EQUAL TO 10.**(-12)
      IF (CS .GT. 1.E-12) GO TO 15
   10 P=0.0
      GO TO 9005
   15 IF(DF.LE.66.) GO TO 20
C                                    USE NORMAL DISTRIBUTION APPROXIMATION
C                                    FOR LARGE DEGREES OF FREEDOM
      IF(CS.LT.2.0) GO TO 10
      X=((CS/DF)**THRD-(ONE-PT2/DF))/SQRT(PT2/DF)
      IF (X .GT. 5.0) GO TO 50
```

```
      IF (X .LT. -11.313708) GO TO 55
      CALL FDNUR (X,P)
      GO TO 9005
C                                     INITIALIZATION FOR CALCULATION USING
C                                     INCOMPLETE GAMMA FUNCTION
   20 IF (CS .GT. 200.) GO TO 50
      A=HALF*DF
      Z=HALF*CS
      C = A
      DGAM = GAMMA(C)
      W=DMAX1(HALF*A,THRTEN)
      IF (Z .GE. W) GO TO 35
      IF (DF .GT. 25. .AND. CS .LT. 2.) GO TO 10
C                                     CALCULATE USING EQUATION NO. 6.5.29
      W=ONE/(DGAM*A)
      W1=W
         DO 25 I=1,50
         B=I
         W1=W1*Z/(A+B)
         IF (W1 .LE. EPS*W) GO TO 30
         W=W+W1
   25    CONTINUE
   30 P=FUNC(W,A,Z)
      GO TO 9005
C                                     CALCULATE USING EQUATION NO. 6.5.32
   35 Z1=ONE/Z
      B=A-ONE
      W1=B*Z1
      W=ONE+W1
         DO 40 I=2,50
         B=B-ONE
         W1=W1*B*Z1
         IF (W1 .LE. EPS*W) GO TO 45
         W=W+W1
   40    CONTINUE
   45 W=Z1*FUNC(W,A,Z)
      P=ONE-W/DGAM
      GO TO 9005
   50 P=1.0
      GO TO 9005
C                                     WARNING ERROR - UNDERFLOW WOULD HAVE
C                                     OCCURRED
   55 P=0.0
      IER=34
 9000 CONTINUE
      CALL UERTST (IER,6HMDCH  )
 9005 RETURN
      END
C
      REAL FUNCTION GAMMA (X)
C                                     SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      REAL               X
C                                     SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      REAL               P,Q,P4,BIG1,P1,XMIN,XINF,SIGN,Y,T,R,A,TOP,
     *                   DEN,B
      INTEGER            I,IEND,IEND1,IEND2,IER,J
      LOGICAL            MFLAG
      DIMENSION          P(5),Q(4),P4(3)
C                                     COEFFICIENTS FOR MINIMAX
C                                     APPROXIMATION TO GAMMA(X),
```

```
                                  2.0 .LE. X .LE. 3.0
      DATA                  P(1)/-51.4995174/,P(2)/80.0539761/,
     *                      P(3)/-201.465881/,P(4)/-1.88943945/,
     *                      P(5)/9.89554609/
      DATA                  Q(1)/130.526292/,Q(2)/-303.589783/,
     *                      Q(3)/26.8417354/,Q(4)/-19.5237498/
                                  APPROXIMATION TO LN(GAMMA(X)),
                                  12.0 .LE. X
      DATA                  P4(1)/.918938533/,P4(2)/.833333215E-01/,
     *                      P4(3)/-.277092722E-02/
      DATA                  IEND/5/,IEND1/4/,IEND2/3/
      DATA                  XINF/"377777777777/
      DATA                  PI/"202622077325/
                                  GAMMA(XMIN) .APPROX. XINF
                                  GAMMA(BIG1) .APPROX. XINF
      DATA                  XMIN/"002400000000/
      DATA                  BIG1/34.844/
                                  FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      IER = 0
      MFLAG = .FALSE.
      T = X
      IF (ABS(T).GT.XMIN) GO TO 5
      IER = 130
      GAMMA = XINF
      IF (T.LE.0.0) GAMMA = -XINF
      GO TO 9000
    5 IF (ABS(T).LT.BIG1) GO TO 10
      IER = 129
      GAMMA = XINF
      GO TO 9000
   10 IF (T.GT.0.0) GO TO 25
                                  ARGUMENT IS NEGATIVE
      MFLAG = .TRUE.
      T = -T
      R = AINT(T)
      SIGN = 1.0
      IF (AMOD(R,2.0) .EQ. 0.0) SIGN = -1.
      R = T-R
      IF (R.NE.0.0) GO TO 20
      IER = 130
      GAMMA = XINF
      IF (SIGN.EQ.-1.0) GAMMA = -XINF
      GO TO 9000
                                  ARGUMENT IS NOT A NEGATIVE INTEGER
   20 R = PI/SIN(R*PI)*SIGN
      T = T+1.0
                                  EVALUATE APPROXIMATION FOR GAMMA(T)
                                    T .GT. XMIN
   25 IF (T.GT.12.0) GO TO 60
      I = T
      A = 1.0
      IF (I.GT.2) GO TO 40
      I = I+1
      GO TO (30,35,50),I
                                  0.0 .LT. T .LT. 1.0
   30 A = A/(T*(T+1.0))
      T = T+2.0
      GO TO 50
                                  1.0 .LE. T .LT. 2.0
   35 A = A/T
```

```
      T = T+1.0
      GO TO 50
C                                      3.0 .LE. T .LE. 12.0
   40 DO 45 J=3,I
         T = T-1.0
         A = A*T
   45 CONTINUE
C                                      2.0 .LE. T .LE. 3.0
   50 TOP = P(IEND1)*T+P(IEND)
      DEN = T+Q(IEND1)
      DO 55 J=1,IEND2
         TOP = TOP*T+P(J)
         DEN = DEN*T+Q(J)
   55 CONTINUE
      Y = (TOP/DEN)*A
      IF (MFLAG) Y = R/Y
      GAMMA = Y
      GO TO 9005
C                                      T .GT. 12.0
   60 TOP = ALOG(T)
      TOP = T*(TOP-1.0)-.5*TOP
      T = 1.0/T
      B = T*T
      Y = (P4(3)*B+P4(2))*T+P4(1)+TOP
      Y = EXP(Y)
      IF (MFLAG) Y = R/Y
      GAMMA = Y
      GO TO 9005
 9000 CONTINUE
      CALL UERTST(-IER,6H MGAMA)
      CALL UERTST(IER,6HGAMMA )
 9005 RETURN
      END
C
      SUBROUTINE MDNOR  (Y,P)
C                                      SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      REAL               P,Y
C                                      SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      REAL               SQR1D2
      DATA               SQR1D2/.707106781/
C                                      FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      P = .5 * ERFC(-Y*SQR1D2)
      RETURN
      END
C
      SUBROUTINE UERTST (IER,NAME)
C                                      SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      INTEGER            IER,NAME(2)
C                                      SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      INTEGER            NAMSET(2),NAMEQ(2)
      DATA               NAMSET/5HUERSE,1HT/
      DATA               NAMEQ/5H     ,1H /
C                                      FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      DATA               LEVEL/4/,IEQDF/0/,IEQ/1H=/
      IF (IER.GT.999) GO TO 25
      IF (IER.LT.-32) GO TO 55
      IF (IER.LE.128) GO TO 5
      IF (LEVEL.LT.1) GO TO 30
C                                      PRINT TERMINAL MESSAGE
      CALL UGETIO(1,NIN,IOUNIT)
```

```
      IF (IEQDF.EQ.1) WRITE(IOUNIT,35) IER,NAMEQ,IEQ,NAME
      IF (IEQDF.EQ.0) WRITE(IOUNIT,35) IER,NAME
      GO TO 30
    5 IF (IER.LE.64) GO TO 10
      IF (LEVEL.LT.2) GO TO 30
C                                  PRINT WARNING WITH FIX MESSAGE
      CALL UGETIO(1,NIN,IOUNIT)
      IF (IEQDF.EQ.1) WRITE(IOUNIT,40) IER,NAMEQ,IEQ,NAME
      IF (IEQDF.EQ.0) WRITE(IOUNIT,40) IER,NAME
      GO TO 30
   10 IF (IER.LE.32) GO TO 15
C                                  PRINT WARNING MESSAGE
      IF (LEVEL.LT.3) GO TO 30
      CALL UGETIO(1,NIN,IOUNIT)
      IF (IEQDF.EQ.1) WRITE(IOUNIT,45) IER,NAMEQ,IEQ,NAME
      IF (IEQDF.EQ.0) WRITE(IOUNIT,45) IER,NAME
      GO TO 30
   15 CONTINUE
C                                  CHECK FOR UERSET CALL
      DO 20 I=1,2
         IF (NAME(I).NE.NAMSET(I)) GO TO 25
   20 CONTINUE
      LEVOLD = LEVEL
      LEVEL = IER
      IER = LEVOLD
      IF (LEVEL.LT.0) LEVEL = 4
      IF (LEVEL.GT.4) LEVEL = 4
      GO TO 30
   25 CONTINUE
      IF (LEVEL.LT.4) GO TO 30
C                                  PRINT NON-DEFINED MESSAGE
      CALL UGETIO(1,NIN,IOUNIT)
      IF (IEQDF.EQ.1) WRITE(IOUNIT,50) IER,NAMEQ,IEQ,NAME
      IF (IEQDF.EQ.0) WRITE(IOUNIT,50) IER,NAME
   30 IEQDF = 0
      RETURN
   35 FORMAT(19H *** TERMINAL ERROR,10X,7H(IER = ,I3,
     1       20H) FROM IMSL ROUTINE ,A5,A1,A1,A5,A1)
   40 FORMAT(36H *** WARNING WITH FIX ERROR  (IER = ,I3,
     1       20H) FROM IMSL ROUTINE ,A5,A1,A1,A5,A1)
   45 FORMAT(18H *** WARNING ERROR,11X,7H(IER = ,I3,
     1       20H) FROM IMSL ROUTINE ,A5,A1,A1,A5,A1)
   50 FORMAT(20H *** UNDEFINED ERROR,9X,7H(IER = ,I5,
     1       20H) FROM IMSL ROUTINE ,A5,A1,A1,A5,A1)
C                                  SAVE P FOR P = R CASE
C                                    P IS THE PAGE NAME
C                                    R IS THE ROUTINE NAME
   55 IEQDF = 1
      DO 60 I=1,2
   60 NAMEQ(I) = NAME(I)
   65 RETURN
      END

      SUBROUTINE UGETIO(IOPT,NIN,NOUT)
C                                  SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      INTEGER            IOPT,NIN,NOUT
C                                  SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      INTEGER            NIND,NOUTD
      DATA               NIND/2/,NOUTD/3/
C                                  FIRST EXECUTABLE STATEMENT
```

```
      IF (IOPT.EQ.3) GO TO 10
      IF (IOPT.EQ.2) GO TO 5
      IF (IOPT.NE.1) GO TO 9005
      NIN = NIND
      NOUT = NOUTD
      GO TO 9005
    5 NIND = NIN
      GO TO 9005
   10 NOUTD = NOUT
 9005 RETURN
      END
C
C
      REAL FUNCTION ERFC(Y)
C                                   SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      REAL               Y
C                                   SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      INTEGER            ISW,I
      DIMENSION          P(3),Q(2),P1(5),Q1(4),P2(3),Q2(2)
      REAL               P,Q,P1,Q1,P2,Q2,XMIN,XLARGE,SQRPI,X,
     *                   RES,XSQ,XNUM,XDEN,X1,XBIG
C                                   COEFFICIENTS FOR 0.0 .LE. Y .LT.
C                                   .477
      DATA               P(1)/.316652891/,P(2)/1.72227577/,
     *                   P(3)/21.3853322/
      DATA               Q(1)/7.84374571/,Q(2)/18.9522572/
C                                   COEFFICIENTS FOR .477 .LE. Y
C                                   .LE. 4.0
      DATA               P1(1)/.563169619/,P1(2)/3.03179934/,
     *                   P1(3)/6.86501848/,P1(4)/7.37388831/,
     *                   P1(5)/4.3187787E-5/
      DATA               Q1(1)/5.35421679/,Q1(2)/12.7955295/,
     *                   Q1(3)/15.1849082/,Q1(4)/7.3739609/
C                                   COEFFICIENTS FOR 4.0 .LT. Y
      DATA               P2(1)/-5.16882262E-2/,P2(2)/-.196068974/,
     *                   P2(3)/-4.25799644E-2/
      DATA               Q2(1)/.921452412/,Q2(2)/.150942071/
C                                   CONSTANTS
      DATA               XMIN/1.0E-5/,XLARGE/4.1875E0/
C                                   ERFC(XBIG) .APPROX. SETAP
      DATA               XBIG/9.25/
      DATA               SQRPI/.564189584/
C                                   FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      X = Y
      ISW = 1
      IF (X.GE.0.0E0) GO TO 5
      ISW = -1
      X = -X
    5 IF (X.LT..477E0) GO TO 10
      IF (X.LE.4.0E0) GO TO 25
      IF (ISW .GT. 0) GO TO 35
      IF (X.LT.XLARGE) GO TO 40
      RES = 2.0E0
      GO TO 55
C                                   ABS(Y) .LT. .477, EVALUATE
C                                   APPROXIMATION FOR ERFC
   10 IF (X.LT.XMIN) GO TO 15
      XSQ = X*X
      XNUM = (P(1)*XSQ+P(2))*XSQ+P(3)
      XDEN = (XSQ+Q(1))*XSQ+Q(2)
```

```
      RES = X*XNUM/XDEN
      GO TO 20
   15 RES = X*P(3)/Q(2)
   20 IF (ISW.EQ.-1) RES = -RES
      RES = 1.0E0-RES
      GO TO 55
                                   .477 .LE. ABS(Y) .LE. 4.0
                                   EVALUATE APPROXIMATION FOR ERFC
   25 XSQ = X*X
      XNUM = P1(5)*X+P1(1)
      XDEN = X+Q1(1)
      DO 30 I=2,4
         XNUM = XNUM*X+P1(I)
         XDEN = XDEN*X+Q1(I)
   30 CONTINUE
      RES = XNUM/XDEN
      GO TO 45
                                   4.0 .LT. ABS(Y), EVALUATE
                                   MINIMAX APPROXIMATION FOR ERFC
   35 IF (X.GT.XBIG) GO TO 50
   40 XSQ = X*X
      XI = 1.0E0/XSQ
      XNUM = (P2(1)*XI+P2(2))*XI+P2(3)
      XDEN = (XI+Q2(1))*XI+Q2(2)
      RES = (SQRPI+XI*XNUM/XDEN)/X
   45 RES = RES*EXP(-XSQ)
      IF (ISW.EQ.-1) RES = 2.0E0-RES
      GO TO 55
   50 RES = 0.0E0
   55 ERFC = RES
      RETURN
      END

      REAL FUNCTION GGUBFS (DSEED)
                                   SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      DOUBLE PRECISION   DSEED
                                   SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      DOUBLE PRECISION   D2P31M,D2P31
                                   D2P31M=(2**31) - 1
                                   D2P31 =(2**31)(OR AN ADJUSTED VALUE)
      DATA               D2P31M/2147483647.D0/
      DATA               D2P31 /2147483655.D0/
                                   FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      DSEED = DMOD(16807.D0*DSEED,D2P31M)
      GGUBFS = DSEED / D2P31
      RETURN
      END
      SUBROUTINE ZBRENT (F,EPS,NSIG,A,B,MAXFN,IER)
                                   SPECIFICATIONS FOR ARGUMENTS
      INTEGER            NSIG,MAXFN,IER
      REAL               F,EPS,A,B
                                   SPECIFICATIONS FOR LOCAL VARIABLES
      INTEGER            IC
      REAL               ZERO,HALF,ONE,THREE,TEN,
     1                   T,FA,FB,C,FC,D,E,TOL,RM,S,P,Q,R,RONE,TEMP
      DATA               ZERO/0.0/,HALF/.5/,ONE/1.0/,THREE/3.0/,
     1                   TEN/10.0/
                                   FIRST EXECUTABLE STATEMENT
      IER = 0
      T = TEN**(-NSIG)
```

```
      IC = 2
      S = A
      FA = F(S)
      S = B
      FB = F(S)
C                                       TEST FOR SAME SIGN
      IF (FA*FB.GT.ZERO) GO TO 50
    5 C = A
      FC = FA
      D = B-C
      E = D
   10 IF (ABS(FC).GE.ABS(FB)) GO TO 15
      A = B
      B = C
      C = A
      FA = FB
      FB = FC
      FC = FA
   15 CONTINUE
      TOL = T*AMAX1(ABS(B),0.1)
      RM = (C-B)*HALF
C                                       TEST FOR FIRST CONVERGENCE CRITERIA
      IF (ABS(FB).LE.EPS) GO TO 40
C                                       TEST FOR SECOND CONVERGENCE CRITERIA
      IF (ABS(C-B).LE.TOL) GO TO 40
C                                       CHECK EVALUATION COUNTER
      IF (IC.GE.MAXFN) GO TO 45
C                                       IS BISECTION FORCED
      IF (ABS(E).LT.TOL) GO TO 30
      IF (ABS(FA).LE.ABS(FB)) GO TO 30
      S = FB/FA
      IF (A.NE.C) GO TO 20
C                                       LINEAR INTERPOLATION
      P = (C-B)*S
      Q = ONE-S
      GO TO 25
C                                       INVERSE QUADRATIC INTERPOLATION
   20 Q = FA/FC
      R = FB/FC
      RONE = R-ONE
      P = S*((C-B)*Q*(Q-R)-(B-A)*RONE)
      Q = (Q-ONE)*RONE*(S-ONE)
   25 IF (P.GT.ZERO) Q = -Q
      IF (P.LT.ZERO) P = -P
      S = E
      E = D
C                                       IF ABS(P/Q).GE.75*ABS(C-B) THEN
C                                          FORCE BISECTION
      IF (P+P.GE.THREE*RM*Q) GO TO 30
C                                       IF ABS(P/Q).GE..5*ABS(S) THEN FORCE
C                                          BISECTION. S = THE VALUE OF P/Q
C                                          ON THE STEP BEFORE THE LAST ONE
      IF (P+P.GE.ABS(S*Q)) GO TO 30
      D = P/Q
      GO TO 35
C                                       BISECTION
   30 E = RM
      D = E
C                                       INCREMENT B
   35 A = B
```

```
      FA = FB
      TEMP = D
      IF (ABS(TEMP).LE.HALF*TOL) TEMP = SIGN(HALF*TOL,RM)
      B = B+TEMP
      S = B
      FB = F(S)
      IC = IC+1
      IF (FB*FC.LE.ZERO) GO TO 10
      GO TO 5
C                                CONVERGENCE OF B
   40 A = C
      MAXFN = IC
      GO TO 9005
C                                MAXFN EVALUATIONS
   45 IER = 129
      A = C
      MAXFN = IC
      GO TO 9000
C                                TERMINAL ERROR - F(A) AND F(B) HAVE
C                                THE SAME SIGN
   50 IER = 130
      MAXFN = IC
 9000 CONTINUE
      CALL UERTST (IER,6HZBRENT)
 9005 RETURN
      END
C
```

BIBLIOGRAFIA

[1] Barlow,R.E. , Bartholomew,D.J. , Bremner,J.M. and Brunk,H.D. (1972).Statistical Inference under Order Restrictions. John Wiley & Sons.

[2] Bickel,P.J. and Doksum,K.A.(1977).Mathematical Statistics. Holden - Day.

[3] Birch,M.W.(1964). The detection of partial association, I : The 2x2 case. Journal of the Royal Statistical Society, série B,26:313-324.

[4] Boice,J.D. and Monson,R.R.(1977).Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J Natl Cancer Inst 59:823-832.

[5] Boice,J.D. and Rothman,K.J.(1979).Epidemiologic analysis with a programmable calculator.National Institutes of Health Publication nº 79-1649. Washington:U.S. Government Printing Office.

[6] Breslow,N.(1981). Odds Ratio estimators when the data are sparse. Biometrika 68:73-84.

[7] Breslow,N. and Day,N.E.(1980).Statistical Methods in Cancer Research, vol I: The analysis of case-control studies. IARC, Lyon.

[8] Cornfield,J.(1951).A method of estimating comparative rates from clinical data, aplications to cancer of the lung,breast and cervix. J Natl Cancer Inst 11:1269-1275.

[9] Cornfield,J.(1956).A statistical problem arising from retros pective studies.Proceedings of the Third Berkeley Symposium IV,(J.Neyman, ed.), 135-148,Berkeley,University of Califórnia Press.

[10] Demidovich,B.P. and Mason,I.A.(1973).Computational Mathematics.MIR Publishers,Moscou.

[11] Doll,R.and Hill,A.B.(1966).The mortality of Doctors in relation to smoking;observations on coronary trombosis; in Hanszel W.(Ed.) epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases.Natl Cancer Inst Mono 19:205-268.

[12] Gart,J.J.(1962).On the combination of relative risks. Biometrics 18:601-610.

[13] Gart,J.J.(1971).The comparison of proportions:A review of signification. Rev Int Stat Inst 39:148-169.

[14] Gart,J.J. and Zweifel,J.R.(1967).On the bias of various estimators of the logit and its variance with application to quantal biossay.Biometrika 54:181-187.

[15] Goodman,L.A.(1969).On partitioning chi-square and detecting partial association in three-way contingency tables. Journal of the Royal Statistical Society, série B 31:485-498.

[16] Hannan,J.W. and Harkness,W.L.(1963).Normal aproximation to the distribution of two independent binomials, conditional on a fixed sum. The Annals of Mathematical Statistics 34: 1593-1595.

[17] Heilbron,D.C.(1981).The analysis of ratios of Odds Ratio in stratified contingency tables. Biometrics 37:55-66.

[18] Lehmann,E.L.(1959).Testing statistical hypotheses. New York, Wiley.

[19] Mantel,N. and Haenszel,W.(1959).Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J Natl Cancer Inst 22:719-748.

[20] Mckinlay,S.M.(1975).The effect of bias on estimators of Relative Risk for pair matched and stratified samples. Journal of the American Statistical Association 70:859-864.

[21] Miettinen, O.S.(1975).Principles of epidemiologic research. Department of epidemiology an biostatistics.School of Public Health. Harvard University. Unpublishe Course Text.

[22] Norton,H.W.(1945).Calculation of Chi-square for complex contingency tables.J Amer Stat Assoc 40:251-258.

[23] Rothman,K.J. , Fyler,D.C. , Goldblatt,A. and Kreidberg,M.B. (1979).Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol 109:433-439.

[24] Rothman,K.J.(1977).Epidemiologic methods in clinical trials. Cancer 39:1771-1775.

[25] Stason,W.B. , Neff,R.K. , Miettinen,O.S. and Jick,H.(1976) . Alcohol consumption and non-fatal myorcardial infarction. Am J Epidemiol 104:603-608.

[26] Thomas,D.G.(1975).Exat and asymptotic methods for combination of 2x2 tables.Computers and Biomedical Research 8:423-446.

[27] Wilks,S.S.(1962).Mathematical Statistics.John Wiley & Sons.

[28] Woolf,B.(1955). On estimating the relation between blood group and disease.Annals of Human Genetics 19:251-253.