

# ALGORITMO PARA OBTENÇÃO DAS PROBABILIDADES DO TESTE DE COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS DE DUNNETT

Siomara Cristina Broch<sup>1,3</sup>, Daniel Furtado Ferreira<sup>2,3</sup>

**Resumo:** O teste de Dunnett é um teste de comparações múltiplas com um tratamento testemunha que controla simultaneamente a taxa de erro tipo I por experimento. A limitação para o seu uso é a dificuldade de obter as probabilidades da distribuição e os valores dos quantis da estatística do teste, pois as correlações possíveis entre os tratamentos têm larga amplitude. Neste trabalho são propostas funções R para obtenção das probabilidades do teste bilateral de Dunnett balanceado, usando quadraturas gaussianas para a resolução das integrais. Quando se comparam os resultados destas funções com aqueles obtidos pelas rotinas dos pacotes *mvtnorm* e *mvtnormpqs* do *software* R e com os apresentados na literatura observam-se resultados precisos.

**Palavras-chave:** *Comparações múltiplas; Integração numérica; Estatística experimental.*

## 1 Introdução

O teste de Dunnett (1955) [5] é utilizado para comparar médias de  $r$  tratamentos em teste com a média de um tratamento testemunha, quando se tomam amostras aleatórias e independentes da normal.

A grande vantagem de se utilizar este teste é que há um ajuste da multiplicidade de comparações, ou seja, as taxas de erro por experimento são controladas em um nível de significância exato  $\alpha$ .

A limitação para o uso do teste de Dunnett é a dificuldade de obter as probabilidades da distribuição e os valores dos quantis da estatística do teste, pois as correlações possíveis entre os tratamentos têm larga amplitude e geralmente não se encontram tabelados valores para os casos de correlações diferentes de 0,5.

Na literatura especializada existem algumas alternativas, a maioria delas implementadas no *software* R [8]:

- o pacote *mvtnorm* [4] com duas rotinas básicas: *pmvt* é utilizada para a obtenção da função de distribuição da distribuição  $t$  multivariada; utilizados métodos de aleatorização quase-Monte Carlo; tem a vantagem de aceitar matrizes de correlação com estrutura arbitrária, porém isso não influencia no teste de Dunnett. A função *qmv* calcula quantis equicoordenados, invertendo a função *pmvt* pelo método *uniroot* do R; segundo os autores do pacote, o uso da função *uniroot* pode resultar em quantis com limitada acurácia. Os algoritmos possuem a limitação de utilizar no máximo 1000 tratamentos em teste;
- o pacote *mvtnormpqs* [2], com as limitações: o pacote deixou de ser disponibilizado no CRAN por falta de manutenção e só pode ser usado em versões mais antigas do R; o pacote limita o número de tratamentos em 50 testes.

<sup>1</sup>IFF-Instituto Federal Farroupilha, siomarabroch@jc.iffarroupilha.edu.br

<sup>2</sup>DEX-Universidade Federal de Lavras, danielff@dex.ufla.br

<sup>3</sup>Agradecimento à FAPEMIG e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Em 1981, Dunlap et al. [1] descreveram uma função em Fortran IV para obtenção da função de distribuição acumulada da estatística do teste bilateral de Dunnett. As probabilidades acumuladas da normal padrão são resolvidas por aproximações fornecidas por Dunlap and Duffy (1975 apud [1]) e por Zelen and Severo (1965 apud [1]). As demais integrais são resolvidas utilizando o método numérico denominado de regra de Simpson com 20 a 30 pontos. A precisão dos valores obtidos quando comparados aos das tabelas publicadas em Hanhn and Hendrickson (1971 apud [1]) são da ordem da quarta casa decimal.

No presente artigo é apresentado parte de um trabalho de tese que está em desenvolvimento, onde a partir da proposta de Dunlap et al [1] apresentou-se um algoritmo alternativo para obtenção das probabilidades do teste bilateral de Dunnett balanceado. Ele utiliza métodos numéricos de quadratura gaussiana ao invés da regra de Simpson para resolver as integrais. Comparam-se os resultados do algoritmo proposto com aqueles obtidos pelo algoritmo de Dunlap et al. [1] que foi implementado no *software* R, pelas funções dos pacotes *mvtnormpqs* [2] e *mvtnorm* [4] do R e com os apresentados na literatura em [3] e [6].

## 2 Teste de Dunnett

Considerando  $Y_{j1}, \dots, Y_{jn_j}$  uma amostra aleatória do  $j$ -ésimo tratamento (população) de tamanho  $n_j$ , em que os  $Y_{ja}$ 's são independentemente distribuídos para  $a = 1, 2, \dots, n_j$  e para  $j = 1, 2, \dots, r + 1$ . Assumindo normalidade e homogeneidade de variâncias da amostra aleatória, tem-se o modelo  $Y_{ja} = \mu_j + \epsilon_{ja}$ , em que  $\mu_j$  é a média do  $j$ -ésimo tratamento, e  $\epsilon_{11}, \dots, \epsilon_{(r+1)(n_{r+1})}$  são independentes e identicamente distribuídos como uma normal com média 0 e variância  $\sigma^2$  desconhecida. Considerando  $\hat{\mu}_j = \bar{Y}_j = \sum_{a=1}^{n_j} \frac{Y_{ja}}{n_j}$  a média amostral do  $j$ -ésimo tratamento;

$\hat{\sigma}^2 = QME = \sum_{j=1}^{r+1} \sum_{a=1}^{n_j} \frac{(Y_{ja} - \bar{Y}_j)^2}{(n_j - 1)}$  a variância residual amostral combinada; a distribuição da

estatística para comparar  $r$  médias com a testemunha considera  $v = \sum_{j=1}^{r+1} (n_j - 1)$  graus de liberdade associados à  $\hat{\sigma}^2$ , com distribuição independente à das médias e com diferentes correlações entre os  $r$  tratamentos em teste e o tratamento controle.

O coeficiente de correlação entre o  $j$ -ésimo tratamento em teste e o tratamento controle é dado por  $\rho_j = \frac{\sigma_{r+1}^2}{\sigma_{r+1}^2 + \sigma_j^2} = \frac{n_j}{n_j + n_{r+1}}$ , em que  $n_j$  é o número de repetições do  $j$ -ésimo tratamento e  $n_{r+1}$  é o número de repetições do tratamento controle. Quando os experimentos são balanceados, ou seja  $n = n_j$  para  $j = 1, \dots, r + 1$ , tem-se o caso equicorrelacionado com  $\rho = 1/2$ .

Para determinar quais tratamentos em teste são melhores e ao mesmo tempo quais são piores do que um tratamento controle, o teste bilateral de Dunnett balanceado, define a sua estatística de teste  $|d|$  como a solução da equação

$$\int_0^\infty \int_{-\infty}^{+\infty} \left[ \Phi \left( \frac{\sqrt{\rho}z + |d|s}{\sqrt{1-\rho}} \right) - \Phi \left( \frac{\sqrt{\rho}z - |d|s}{\sqrt{1-\rho}} \right) \right]^r \phi(z) dz f(s; \nu) ds = 1 - \alpha, \quad (1)$$

com  $\phi(\cdot)$  e  $\Phi(\cdot)$  as funções densidade e de distribuição da normal padrão; neste caso,  $\rho = 0.5$ ;  $f(s; \nu) = \frac{\nu^{\nu/2}}{\Gamma(\nu/2)2^{\nu/2-1}} s^{\nu-1} e^{-\nu s^2/2}$  a função densidade de  $S = \frac{\hat{\sigma}}{\sigma}$ , com  $S \geq 0$ .

O quantil  $|d|$  depende de  $\alpha$ ,  $r$ ,  $\nu = (r + 1)(n - 1)$  e de  $\rho$ . O valor crítico  $|d|$  é o percentil da distribuição do máximo absoluto da distribuição t-multivariada com correlação  $\rho$  e  $\nu$  graus de liberdade, correspondente a uma probabilidade de erro tipo I igual a  $\alpha$ .

## 3 Quadraturas gaussianas

A quadratura gaussiana consiste em tomar  $x_1 < x_2 < x_3 < \dots < x_n$ , um conjunto de  $n$  pontos distintos no intervalo  $[a, b]$ , de modo que a aproximação  $I = \int_a^b \lambda(x) f(x) dx \approx \sum_{i=1}^n w_i f(x_i)$ ,

cujos coeficientes  $w_1, w_2, \dots, w_n$  são determinados sob os pontos  $x_1, x_2, \dots, x_n$ , minimize o erro esperado no cálculo da integral (adaptado de Khuri [7]). A função positiva  $\lambda(x)$  é denominada de função peso.

A escolha dos  $x_i$ 's depende da forma de  $\lambda(x)$ . Os valores dos  $x_i$ 's são as raízes do polinômio de grau  $n$ , pertencente a sequência de polinômios ortogonais em relação a  $\lambda(x)$  no intervalo  $[a, b]$ . Cada função peso e seu polinômio ortogonal dá origem a um tipo de quadratura gaussiana, cujo nome está relacionado com o polinômio interpolador.

No algoritmo proposto, são resolvidas integrais com intervalos infinitos ou semi-infinitos através de uma mudança de variável obtendo-se uma integral finita, levando o intervalo de integração para  $[-1, 1]$  e aplicando uma quadratura Gauss-Legendre. Neste caso usou-se as transformações

$$\int_0^{\infty} g(x)dx = \int_0^1 g\left(\frac{1}{t} - 1\right) \frac{dt}{t^2} = \frac{1}{2} \int_{-1}^1 g\left(\frac{z+1}{2}\right) dz$$

ou

$$\int_0^{\infty} g(x)dx = \int_0^1 g(-\ln[t]) \frac{dt}{t} = \frac{1}{2} \int_{-1}^1 g\left(\frac{1+s}{2}\right) ds.$$

## 4 Algoritmo - pseudocódigo

O algoritmo descrito neste artigo utiliza a função “*gauss.quad*” do pacote “*statmod*” para obter os nós ( $x_i$ 's) e pesos ( $w_i$ 's) da quadratura desejada, fornecendo os argumentos:

- $n$  - número de pontos que se deseja realizar a quadratura;
- o tipo de quadratura (*kind* =), que pode ser: “*legendre*”; “*chebyshev1*”; “*chebyshev2*”; “*hermite*” que neste programa é com a função peso  $\lambda(x) = e^{-x^2}$ ; “*jacobi*” em que é necessário especificar o valor de  $\alpha$  e de  $\beta$ : e “*laguerre*” cujo padrão é  $\alpha = 0$  mas pode ser especificado outro, contanto que seja maior do que  $-1$ ;
- o valor de  $\alpha$  que por padrão é zero, nesse caso não sendo necessário especificar;
- o valor de  $\beta$  que por padrão é zero, nesse caso não sendo necessário especificar.

Além disso, utiliza as rotinas implementadas no *software* R:

- “*pnorm*” que possibilita a obtenção do valor da função de distribuição da normal padrão fornecendo o quantil desejado;
- “*lgamma*” que possibilita a obtenção do logaritmo do valor da função de densidade da probabilidade Gamma fornecendo o valor dos graus de liberdade desejado.

O parâmetro de entrada  $|d|$  é o quantil da distribuição bilateral de Dunnett em cada uma das  $r$  comparações, dado por  $d = \frac{\hat{\mu}_j - \hat{\mu}_{r+1}}{\hat{\sigma}^2 \sqrt{\frac{2}{n}}}$ .

**A.1. Função auxiliar para computar os valores da função da integral interna, denotada por  $gxDunInfty(x, |d|, cc, r)$ .**

1. Recebe  $x$ : real (valor do nó da quadratura Gauss-Hermite),  $|d|$ ,  $cc$  e  $r$ ;
2. calcular  $t_p = \sqrt{cc}$  e  $b_t = \sqrt{1 - cc}$ ;
3. calcular  $s_p = \frac{\ln(2\pi)}{2}$ ;
4. calcular  $f_x = r \times \ln \left[ pnorm\left(\frac{(t_p \times x + |d|)}{b_t}\right) - pnorm\left(\frac{(t_p \times x - |d|)}{b_t}\right) \right] + \frac{x^2}{2} - s_p$ ;
5. retornar  $exp(f_x)$ .

**A.2. Quadratura Gauss-Hermite para obtenção do valor da integral mais interna do teste bilateral de Dunnett para dados balanceados, denotada por  $GHDun(|d|, cc, r, n)$ .**

1. Recebe  $|d|$ ,  $cc$ ,  $r$  e  $n$ ;

2. calcular os nós e os pesos da quadratura Gauss-Hermite por  $xalpha = gauss.quad(n, kind = "hermite")$  que corresponde aos vetores  $xalpha\$nodes$  ( $n \times 1$ ) dos nós e  $xalpha\$weights$  ( $n \times 1$ ) dos pesos;
3. chamar a função  $gxDunInfty$  e criar um vetor denotado por **dun** ( $n \times 1$ ) e calcular o seu i-ésimo componente por  $dun[i] = gxDunInfty(xalpha\$nodes[i], |d|, cc, r)$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
4. calcular  $aux = \sum_{i=1}^n dun[i] \times xalpha\$weights[i]$ ;
5. retornar  $aux$ .

**A.3. Função original da integral mais interna, denotada por  $f0dunnnett(s, |d|, r, cc, df)$ .**

1. Recebe **s**: vetor de pesos da quadratura Gauss-Legendre de dimensão ( $n \times 1$ ),  $|d|$ ,  $cc$ ,  $r$  e  $df$ ;
2. calcular o vetor **gsdf** ( $n \times 1$ ), sendo seu i-ésimo elemento dado por  $gsdf[i] = \frac{df}{2} \times \ln(df) - \ln\Gamma \times \left(\frac{df}{2}\right) - \left(\frac{df}{2} - 1\right) + (df - 1) \times \ln(s[i]) - \frac{df \times (s[i])^2}{2}$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
3. chamar a função  $GHDun$  e calcular o vetor **gs** ( $n \times 1$ ) por  $gs[i] = GHDun(s[i] \times |d|, r, cc, 32)$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
4. obter o vetor auxiliar **aux** ( $n \times 1$ ) por  $aux[i] = gs[i] \times \exp(gsdf[i])$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
5. retornar  $aux$ .

**A.4. Função para transformar a escala de 0 a 1 para 0 a  $\infty$  numericamente, denotada por  $f1dunnnett(s, |d|, cc, r, df)$ .**

1. Recebe **s** ( $n \times 1$ ),  $|d|$ ,  $cc$ ,  $r$  e  $df$ ;
2. calcular o vetor **trans** ( $n \times 1$ ), sendo seu i-ésimo elemento dado por  $trans[i] = -\ln(s[i])$ , com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
3. chamar a função  $f0dunnnett$  e calcular os elementos do vetor **f1** ( $n \times 1$ ) por  $f1[i] = \frac{1}{s} \times f0dunnnett(trans[i], |d|, cc, r, df)$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
4. retornar  $f1$ .

**A.5. Função para transformar a escala de  $-1$  a  $1$  para  $0$  a  $1$  numericamente, denotada por  $dunnnett(s, |d|, cc, r, df)$ .**

1. Recebe **s** ( $n \times 1$ ),  $|d|$ ,  $cc$ ,  $r$  e  $df$ ;
2. calcular o vetor **trans** ( $n \times 1$ ), sendo seu i-ésimo elemento dado por  $trans[i] = \frac{1}{2} \times s[i] + \frac{1}{2}$ , com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
3. chamar a função  $f1dunnnett$  e calcular os elementos do vetor **f2** ( $n \times 1$ ) por  $f2[i] = \frac{1}{2} \times f1dunnnett(trans[i], |d|, r, cc, df)$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
4. retornar  $f2$ .

**A.6. Função principal para calcular as probabilidades do teste bilateral de Dunnett para dados balanceados, denotada por  $GLdunnnett(|d|, cc, r, df, n)$ .**

1. Recebe  $|d|$ ,  $cc$ ,  $r$ ,  $df$  e  $n$ ;
2. se  $(df > 1000) \& (n < 200)$  faça  $n = 1000$  senão se  $(df > 10000) \& (n < 500)$  faça  $n = 1000$ ;
3. se  $df = \infty$ , então retorne  $GHDun(|d|, r, cc, 32)$  senão vá para o passo 4;
4. calcular os nós e os pesos da quadratura de  $n$  pontos Gauss-Legendre usando a função auxiliar " $gauss.quad$ " do R por  $xalpha = gauss.quad(n, kind = "legendre")$ ;
5. chamar a função  $dunnnett$  para cada nó e calcular seu resultado no vetor **dunn**, sendo seu i-ésimo elemento dado por  $dunn[i] = dunnnett(xalpha\$nodes[i], |d|, r, cc, df)$  com  $i = 1, 2, \dots, n$ ;
6. calcular  $aux = dunn[i] \times xalpha\$weights[i]$ ;
7. retornar  $aux$  que é a probabilidade  $1 - \alpha$  desejada.

Tabela 1: Probabilidade do teste bilateral de Dunnett balanceado em função do número  $r$  de tratamentos em teste, do quantil  $|d|$  e dos  $\nu$  graus de liberdade, com correlação  $\rho = 0,5$ .

$r$	quantil $ d $	$\nu$	Probabilidade do teste bilateral de Dunnett no intervalo $(-d, d)$				
			tabela	algoritmo proposto	algoritmo Dunlap et al.	" <i>mvtnormmps</i> "	" <i>mvtnorm</i> "
3	3,391	16	0,99	0,990015188380339	0,9900126692757222	0,990001678466797	0,990044139733016
3	3,154	30	0,99	0,990010336839415	0,9900077298696600	0,989996492862701	0,990046703495114
5	3,052	9	0,95	0,950009517241960	0,9500061659666910	0,949997842311860	0,950052592282534
12	3,532	40	0,99	0,990019721301850	0,9900170859413210	0,990010499954224	0,990015754898422
12	2,902	40	0,95	0,950039074835228	0,9500364401254280	0,950035214424133	0,950130612774131
16	2,893	120	0,95	0,950046711605909	0,9500441103419875	0,950050115585327	0,950119716130834
16	2,846	$\infty$	0,95	0,949981317864986	0,9499813274655727	0,949979662895203	0,950063995134200

## 5 Conclusões

Comparando os valores das probabilidades obtidas com os valores das referências observa-se que o algoritmo proposto utilizando quadraturas gaussianas na resolução das integrais forneceu resultados precisos.

## Referências

- [1] DUNLAP, W. P., MARX, M. S., AGAMY, G. J., FORTRAN IV functions for calculating probabilities associated with Dunnett's test, *Behavior Research Methods & Instrumentation*, **13(3)**, 363-366, 1981.
- [2] DUNNETT, C., Algorithm AS 251: Multivariate normal probabilities integrals with product correlation structure, *Appl. Statist.*, **38**, 564-579, 1989.
- [3] DUNNETT, C. W., New Tables for Multiple Comparisons with a Control *Biometrika*, **20(3)**, 482-491, 1964.
- [4] GENZ, A., BRETZ, F., Numerical computation of the multivariate t-probabilities with applications to power calculation of multiple contrasts, *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **63(4)**, 361-378, 1999.
- [5] HOCHBERG, Y., TAMHANE, A. C., "Multiple Comparisons Procedures", *John Wiley & Sons*, Canadá, 1987.
- [6] HSU, J. C., "Multiple Comparisons - Theory and methods", *Chapman & Hall*, USA, 1999.
- [7] KHURI, A. I., "Advanced Calculus with Applications in Statistics", Second Edition, *John Wiley & Sons*, USA, 2003.
- [8] R DEVELOPMENT CORE TEAM. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011. Disponível em <<http://www.R-project.org>> Acesso em: 20 mar. 2011.