PROBABILIDADE DOS ERROS TIPO I E II DOS TESTES
PARA DELINEAMENTO CROSS-OVER 2×2 DE
RESPOSTAS BINÁRIAS: ESTIMAÇÃO
PELO MÉTODO DE MONTE CARLO

ANTONIO LUIZ RODRIGUES JÚNIOR

Cirurgião Dentista

Orientadora: Profa.Dra.Clarice B.G.Demétrio

Dissertação apresentada à Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiróz”, da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Agronomia. Área de Concentração: Estatística e Experimentação Agronômica.

PIRACICABA

Estado de São Paulo – Brasil

novembro de 1994

Ficha catalográfica preparada pela Seção de Livros da
Divisão de Biblioteca e Documentação - PCLQ/USP

Rodrigues Júnior, Antonio Luiz

R696p Probabilidade dos erros tipo I e II dos testes para
delineamento cross-over 2x2 de respostas binárias: es-
timação pelo método de Monte Carlo. Piracicaba, 1995
88p.

Diss.(Mestre) - ESALQ
Bibliografia.

1. Análise estatística 2. Delineamento de experimen-
to 3. Método Monte Carlo 4. Simulação I. Escola Supe-
rior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba

CDD 519.282

**PROBABILIDADE DOS ERROS TIPO I E II DOS TESTES
PARA DELINEAMENTO CROSS-OVER 2×2 DE
RESPOSTAS BINÁRIAS: ESTIMAÇÃO
PELO MÉTODO DE MONTE CARLO**

ANTONIO LUIZ RODRIGUES JÚNIOR

Aprovada em 13/02/1995

COMISSÃO JULGADORA:

Profa.Dra. Clarice Borges Garcia Demétrio	ESALQ/USP
Prof.Dr. Irineu Umberto Packer	ESALQ/USP
Profa.Dra. Leonor de Castro Monteiro Loffredo	FOAr/UNESP
Prof.Dr. Sérgio do Nascimento Kronka	FCV/UNESP
Prof.Dr. Décio Barbin	ESALQ/USP

Profa.Dra. Clarice B.G. Demétrio

Orientadora

*Assim, pelos olhos, o amor atinge o coração:
Pois os olhos são os espiões do coração.
E vão investigando
O que agradaria a este possuir.
E quando entram em pleno acordo
E, firmes, os três em um só se harmonizam,
Nesse instante nasce o amor perfeito, nasce
Daquilo que os olhos tornaram bem-vindo ao coração.
O amor não pode nascer nem ter início senão
Por esse movimento originado do pendor natural.
Pela graça e o comando
Dos três, e do prazer deles,
Nasce o amor, cuja clara esperança
Segue dando conforto aos seus amigos.
Pois, como sabem todos os amantes
Verdadeiros, o amor é bondade perfeita,
Oriunda — ninguém duvida — do coração e dos olhos.
Os olhos o fazem florescer; o coração o amadurece:
Amor, fruto da semente pelos três plantada.*

Guiraut de Borneilh (1138-1200?)

... para Mônica.

Agradecimentos

Ao Departamento de Matemática e Estatística da ESALQ/USP, por propiciar o aprendizado de um Cirurgião Dentista nos conhecimentos de Estatística.

À minha Orientadora, pelo estímulo durante este processo de formação.

Ao Professor Humberto de Campos, pelas sugestões relevantes.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, em especial às integrantes da área de Bioestatística e Metodologia Científica — Leonor e Lúcia, por apoiarem o meu desenvolvimento profissional.

CURRICULUM VITAE

Antonio Luiz Rodrigues Júnior, nascido em 22/jul/62, em Pirassununga – SP.

formação universitária:

cirurgião dentista, pela FOP – UNICAMP em 1985; **especialista em saúde pública**, pela CEDAS – São Camilo em 1992.

publicações:

Benelli, E.M.; Serra, M.C.; Cury, J.A.; Rodrigues Jr., A.L. *In situ anticariogenic potential of glass ionomer cement.* **Caries Res** 27: 280-4, 1993.

Rodrigues Jr., A.L. & Cury, J.A. *Principles of statistical quality control applied to fluoride determination routine.* **J.Dent.Res.** 71(4): 9731, 1991.

Rodrigues Jr., A.L. *Aplicação de testes de hipótese à exames laboratoriais que utilizam controle estatístico de qualidade.* In: Congresso Brasileiro de Epidemiologia, II, Belo Horizonte, 1992 **Anais** p.46.

atividades profissionais:

clínico geral de fevereiro de 1986 a fevereiro de 1987;

técnico especializado em programação de computadores, na FOP – UNICAMP, de março de 1987 a março de 1989.

clínico geral, na prefeitura municipal de Sumaré – SP, de dezembro de 1989 a março de 1990.

docente da FOAr – UNESP, na disciplina de Bioestatística e Metodologia Científica, desde agosto de 1990.

SUMÁRIO

CONTEÚDO	página
LISTA DE TABELAS	iii
RESUMO	v
SUMMARY	vii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. <i>Variável Aleatória Binária</i>	10
2.2. <i>Modelo Logístico</i>	13
2.3. <i>Tabelas de Contingência</i>	15
2.3.1. <i>Independência</i>	16
2.3.2. <i>Homogeneidade de Proporções</i>	18
2.4. <i>Modelos Log-Lineares</i>	21
2.5. <i>O Delineamento “Cross-Over” 2×2</i>	25
2.6. <i>Análise do Delineamento</i>	30
2.6.1. <i>Teste de McNemar</i>	30
2.6.2. <i>Teste de Mainland-Gart</i>	32
2.6.3. <i>Teste Exato de Fisher</i>	33
2.6.4. <i>Testes Não-Condicionais</i>	35
2.6.5. <i>Teste de Prescott</i>	36
2.6.6. <i>Teste para Interação Tratamento $\times$ período</i>	39
2.6.7. <i>Teste de Tratamentos usando o Primeiro Período</i>	40

3. METODOLOGIA	41
3.1. <i>Método de Monte Carlo</i>	42
3.2. <i>Programação do Computador</i>	47
3.2.1. <i>Software XOVER</i>	47
3.2.2. <i>Software SIMXOVER</i>	49
4. RESULTADOS & DISCUSSÃO	52
5. CONCLUSÕES	59
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
APÊNDICE A	65
APÊNDICE B	67
APÊNDICE C	80

LISTA DE TABELAS

CONTEÚDO	página
TABELA 1: <i>Esquema de uma tabela de contingência genérica, de dupla entrada, usada na análise de dados categorizados</i>	16
TABELA 2: <i>Esquema da tabela de contingência 2×2, utilizada quando as duas variáveis são binárias</i>	18
TABELA 3: <i>Esquema da tabela de contingência 2×2, considerando as probabilidades condicionais, em um estudo prospectivo (por exemplo) com totais marginais da variável U conhecidos.</i>	20
TABELA 4: <i>Esquema da tabela de contingência 2×2, considerando as probabilidades condicionais, em um estudo retrospectivo com totais marginais da variável V conhecidos.</i>	20
TABELA 5: <i>Representação da tabela de contingência 2×2, onde as células foram obtidas pelo modelo log-linear.</i>	23
TABELA 6: <i>Representação esquemática da tabela de contingência 2×2, mostrando a matriz de freqüências (n_{ij}) e as probabilidades (π_{ij}) do delineamento "Cross-Over".</i>	25
TABELA 7: <i>Tabela de contingência utilizada por GART (1969), que considera somente os pares em que $Y_1 \neq Y_2$.</i>	26
TABELA 8: <i>Representação esquemática da tabela de contingência 2×2, onde os elementos foram obtidos pela proposta de ZIMMERMANN & RAHLFS. (1978)</i>	28
TABELA 9: <i>Esquema da tabela utilizada pelo teste PRESCOTT, onde são agrupados os pares de respostas binárias iguais</i>	37

TABELA 10: <i>Representação esquemática dos dados utilizados no teste de tratamentos, considerando o primeiro período</i>	<i>40</i>
TABELA 11: <i>Parâmetros (π_{ij}) utilizados no Método de Monte Carlo, para gerar as simulações do delineamento “Cross-Over”</i>	<i>44</i>
TABELA 12: <i>Relação dos testes estatísticos utilizados na análise de delineamentos “Cross-Over” 2×2, onde constam a hipótese nula, o teste e as restrições</i>	<i>46</i>
TABELA 13: <i>Valores absolutos de amostras simuladas com resultados menores que 0.05.</i>	<i>53</i>
TABELA 14: <i>Estimativas de sensibilidade dos testes estudados, em função dos efeitos de tratamentos (λ_i^T) e do tamanho da amostra (n_i) . . .</i>	<i>54</i>
TABELA 15: <i>Estimativas percentuais (%) de sensibilidade dos testes, em função do efeito da interação (λ_{ij}^{TP}) e do tamanho da amostra (n_i), dos testes de tratamentos</i>	<i>55</i>
TABELA 16: <i>Estimativas percentuais (%) de especificidade dos testes, em função do efeito da interação (λ_{ij}^{TP}) e do tamanho da amostra (n_i), dos testes de tratamentos</i>	<i>57</i>
TABELA 17: <i>Parâmetros usados nas simulações, para interação tratamento $\times$ período (λ^{TP}) e para tratamentos (λ^T) em função do total marginal (n_i).</i>	<i>66</i>

PROBABILIDADE DOS ERROS TIPO I E II DOS TESTES
PARA DELINEAMENTO CROSS-OVER 2×2 DE
RESPOSTAS BINÁRIAS: ESTIMAÇÃO
PELO MÉTODO DE MONTE CARLO

Autor: Antonio Luiz Rodrigues Júnior

Orientadora: Clarice Borges Garcia Demétrio

RESUMO

O delineamento “*Cross-Over*” 2×2 de respostas binárias é aquele que compara dois *tratamentos*, em dois *períodos* diferentes, sendo aplicados a todas as unidades experimentais observando-se as respostas categorizadas dicotômicas. Este tipo de delineamento vem sendo amplamente utilizado nas áreas biológicas, devido à sua eficiência em relação aos modelos convencionais.

O objetivo deste trabalho foi estimar as probabilidades de erros tipo I e II dos testes de McNemar, da aproximação de χ^2 de McNemar, dos Não-Condicionais (χ^2 de Pearson, χ^2 de Verossimilhança e de Yates), de Prescott (para pequenas e para grandes amostras), de Fisher, de Armitage & Hills e do Primeiro Período; e desenvolver um instrumento computacional, para realizar as simulações de Monte Carlo e as análises estatísticas, propiciando aos usuários do delineamento “*Cross-Over*” um “*software*” que execute os cálculos em situações reais.

Foram realizadas simulações pelo método congruencial misto, gerando amostras de distribuições multinomiais através do *algoritmo de busca se-*

qüencial. Mil amostras foram geradas para cada condição paramétrica (*efeito de tratamento* e da *interação tratamento*×*período*), sem que houvesse efeito de *período*. As estimativas dos *erros tipo I* e *tipo II* foram feitas através do percentual de amostras que apresentavam o nível de significância inferior a de 5%.

Os resultados destacam a importância da correta indicação desses métodos, pois pode haver um melhor teste, dependendo do efeito da *interação tratamento*×*período*. Observou-se que a presença deste efeito influenciou diretamente nos resultados das *probabilidades de erros tipo I e II*. Também verificou-se que, nos testes de comparação de tratamentos, o tamanho da amostra diminuiu o efeito do “*viés*” da presença do efeito da *interação*. Os testes que apresentaram os melhores desempenhos foram, em ordem decrescente: o *teste de McNemar* para grandes amostras, os *Não-Condicionais* (*Pearson*, *Verossimilhança* e *Yates*) e o de *Prescott*.

Dois “*softwares*” foram desenvolvidos: o **simxover** para realizar as simulações e o **xover** que realiza os cálculos das análises estatísticas. Estes instrumentos computacionais permitem considerações futuras a respeito de outras condições paramétricas.

TYPE I AND II PROBABILITIES OF CROSS-OVER 2×2
DESIGNS TESTS FOR BINARY RESPONSES:
ESTIMATION BY MONTE CARLO METHOD

Author: Antonio Luiz Rodrigues Júnior

Adviser: Clarice Borges Garcia Demétrio

SUMMARY

The “*Cross-Over*” 2×2 design for binary responses compares two treatments on two different experimental periods. It is applied to every sample unit, and dichotomic categorical data is observed. This kind of design has been widely used in Biology field because its high efficiency compared to conventional models. It uses a smaller sample size for a fixed precision.

This study aims at estimating type I and II errors probabilities from those reported tests (McNemar’s, χ^2 approximation for McNemar, Non-Conditionals — Pearson, Likelihood and Yates, Prescott’s — for large and small samples, Hills&Armitage’s and First Period Tests); and developing a computerized tool to perform Monte Carlo simulations and the statistical analyses. It is also worth providing the “*Cross-Over*” design users with a software that carry out calculations in actual samples.

Simulations by the congruencial mixed method were performed, generating samples from multinomial distributions through the sequential search algorithm. One thousand samples were generated for each parametric condition

(*treatment* and *interaction treatment* $\times$ *period*) with no *period effect*. Type I and II errors probabilities estimates were done through percentages of observed samples showed significant level below 5%.

The results highlight the importance of correct prescription of these tests, because there can be a better method depending upon the *interaction treatment* $\times$ *period effect*. It was observed that presence of *interaction effect* changes *type I* and *II error probabilities* and the sample size may decrease these bias. The best performances were showed by McNemar's, Non-Conditionals' (Pearson, Likelihood and Yates) and Prescott's Tests.

Two software were developed: the **simxover** to perform simulations, and the **xover** to carry out calculations. Such computerized tools provide a source for further considerations concerning to another parametric conditions.

1. INTRODUÇÃO

Muitas das descobertas importantes para o Homem, no último século, foram obtidas pela observação do “*acaso*”. Na descoberta da penicilina, por exemplo, houve várias “*coincidências*” no experimento de Alexander Fleming, que determinaram a inibição do crescimento bacteriano. Fleming nunca entendeu o que ocorrera com suas colônias de bactérias, pois não conseguiu reproduzir tal inibição *in vitro*. Entretanto, seus relatos forneceram subsídios valiosos a outros pesquisadores, que posteriormente estudaram as condições em que o experimento dele fora realizado, possibilitando a descoberta da penicilina pela observação das tais “*coincidências*”. Exemplos como este servem para motivar a discussão a respeito do “*acaso*”, que provoca o aparecimento da *variabilidade experimental* e, por conseguinte, do conceito de variável aleatória. Esse conceito é facilmente verificado por aqueles que lidam com ensaios biológicos, pois os resultados experimentais não são determinísticos. Eles variam em torno de uma média geral.

A Estatística é a área do conhecimento científico responsável pela elaboração de métodos sistemáticos de avaliação do “*acaso*”. Cabe a ela desenvolver métodos analíticos de exploração das variáveis aleatórias, participando da co-autoria do trabalho experimental. Apesar dessa postura não ser adotada sistematicamente pela grande maioria dos usuários, os profissionais de Estatística têm

cumprido seu papel e, idealisticamente, contribuído para a melhoria metodológica dos trabalhos científicos, deixando à disposição delineamentos bem elaborados.

Dentre os muitos delineamentos existentes, o “*Cross-Over*” é aquele que utiliza a mesma unidade experimental (voluntários, cobaias, parcelas etc) para avaliar resultados de tratamentos diferentes. Essa característica, supostamente, restringe a influência do “*acaso*”, pois diminui o efeito de fatores não-controláveis das unidades experimentais, havendo a diminuição da *variabilidade experimental*. Então, conseqüentemente, a eficiência do método aumenta, resultando em menor demanda amostral e menor custo. Entretanto, a desvantagem de maior destaque dos delineamentos tipo “*Cross-Over*” é o possível aparecimento do efeito “*Carry-Over*”, apesar de não comprometer sua aplicabilidade.

A análise estatística desse tipo de delineamento vem sendo discutida e desenvolvida, verificando-se que, ao longo do tempo, o volume de publicações desse assunto tem aumentado. Controvérsias foram encontradas e corrigidas com o objetivo de oferecer uma metodologia compatível com a boa qualidade experimental.

Os métodos existentes para analisar o delineamento tipo “*Cross-Over*” são específicos para cada situação. Quando se utilizam variáveis aleatórias quantitativas pode-se empregar a análise de variância ou os métodos não-paramétricos. Nos casos de variáveis aleatórias qualitativas, em especial a resposta binária, empregam-se técnicas diferentes que dependem da presença ou não de efeito de “*Carry-Over*”.

O delineamento tipo “*Cross-Over*” é muito empregado nas áreas de ciência da saúde: Medicina, Odontologia, Farmácia, etc. Tem sido pouco empregado no campo da Agronomia, sendo especialmente indicado para as áreas de experimentação animal.

O objetivo deste trabalho foi descrever as técnicas estatísticas empregadas para analisar experimentos tipo “*Cross-Over*” 2×2 , onde respostas binárias sejam de interesse. Dados foram gerados pelo método de Monte Carlo, estudando amostras de tamanhos diferentes e com situações paramétricas variadas, permitindo obter as estimativas de sensibilidade e especificidade das técnicas empregadas. Ainda como parte deste trabalho, foram criados programas (“*software*”), em linguagem PASCAL, que realizam a simulação dos dados e que as análises estatísticas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O delineamento tipo “*Cross-Over*” é aquele em que o pesquisador utiliza períodos diferentes, para comparar tratamentos, sendo que as unidades experimentais servem como o próprio controle recebendo todos os tratamentos (KOCH, 1972). Somente o fato das unidades experimentais receberem todos os tratamentos não caracteriza o delineamento (SENN, 1993), pois há situações em que se empregam mais de um tratamento simultaneamente, principalmente em estudos observacionais, fazendo com que todos os tratamentos sejam utilizados, mas sem ter a estrutura do delineamento “*Cross-Over*”.

A origem deste tipo de delineamento é remota, mas há a citação do experimento realizado por Bennett Lawes como sendo um marco do desenvolvimento deste modelo. O experimento originou-se da, assim chamada, controvérsia científica do século XIX, entre Lawes e o Baron Justus von Liebig, na área Agronômica, onde ambos trabalhavam com classificação dos nutrientes vegetais em “orgânicos” ou “inorgânicos”. Em seu experimento, Lawes alocou duas parcelas de trigo a uma alternância de tratamentos (sal amoniacal e minerais) em estudo, verificando que havia uma diferença entre os efeitos de acordo com a ordem de aplicação dos tratamentos às parcelas. Evidentemente, o delineamento utilizado não era formalmente um “*Cross-Over*” como é conceituado atualmente,

mas este experimento foi o primeiro a questionar algumas hipóteses, que foram incorporadas no modelo recente, como o efeito residual de tratamentos já aplicados, conhecido como “*Carry-Over*” (*) (JONES & KENWARD, 1989).

Ao longo do tempo, o delineamento tipo “*Cross-Over*” foi sendo desenvolvido, em função das necessidades de cada época, por estudiosos como Yates, Simpson, Cochran, Fisher, Patterson, Lucas e outros. Esse tipo de delineamento tem sido extensivamente empregado em experimentação animal, desde meados de 1930 (JONES & KENWARD, 1989). Entretanto, seu emprego tem sido maior nas áreas de ensaios médicos e farmacológicos.

O delineamento tipo “*Cross-Over*” integra uma classe especial de modelos, conhecida como “*Change-Over*”. PATTERSON & LUCAS (1962) apresentaram uma forma de classificação destes delineamentos, denominando-os segundo o número de períodos e de tratamentos, conforme apresentado a seguir:

$$\text{“Change-Over”} \left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ Tipo Cíclico } \left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ Balanceado } \left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ Quadrado Latino : } (t = b = p) \\ \bullet \text{ Incompleto : } (t = b > p) \\ \bullet \text{ Blocos Incompl.: } (t = b \geq p) \end{array} \right. \\ \bullet \text{ Parcialmente Balanceado : } (t > b \geq p) \\ \bullet \text{ Balanceado com Período Extra: } (p \geq 3, b = p - 1) \end{array} \right. \\ \bullet \text{ “Switch-Back”} \end{array} \right.$$

onde :

- t : número de tratamentos
- p : número de períodos
- k : número de repetições dos blocos experimentais
- b : número de blocos experimentais

(*) “*Carry-Over*” é definido como a persistência do efeito de um tratamento aplicado de um período num outro subsequente, caracterizando uma “sobreposição” de efeitos de tratamentos.

O delineamento “*Cross-Over*” é um caso especial, que pode ser descrito como um “*Change-Over*” balanceado do tipo cíclico, não tendo necessariamente $k = t = p = b$. O modelo mais simples possível é aquele que compara dois tratamentos em dois períodos diferentes – 2×2 . Os delineamentos de mais alta ordem ($3 \times 3, 4 \times 4, \dots, n \times n$) se caracterizam por comparar vários tratamentos.

O efeito do erro aleatório neste delineamento experimental pode ser decomposto em dois tipos: *variação intra* (σ_e^2) e *entre unidades experimentais* (σ_ϵ^2). A *variação intra unidades* é determinada pelo efeito das condições experimentais, em diferentes períodos por exemplo, pois os diferentes tratamentos são aplicados em situações distintas, podendo alterar a resposta de uma mesma unidade. Pode-se dizer que as influências do “*acaso*” provocam mudanças nas unidades ao longo do tempo. A *variação entre* unidades se verifica pela aleatorização das mesmas nos grupos, no primeiro período, cujas seqüências de aplicação dos tratamentos são estabelecidas, para todo o experimento.

Uma característica interessante do delineamento “*Cross-Over*” é relativa à sua eficiência estatística, em relação aos testes convencionais, ou seja, a variabilidade do experimento com delineamento “*Cross-Over*” é menor. Tal fato procede da redução (ou eliminação) da *variação intra-unidades* (σ_e^2), pela utilização da mesma unidade experimental em períodos subseqüentes, fazendo com que ela forneça informações de comparação de todos os tratamentos aplicados.

A importância disto se verifica ao se definir o tamanho da amostra, que será utilizada no experimento, pois, com uma variação menor, necessita-se de um número menor de repetições, para uma determinada eficiência. BROWN (1980) apresentou um estudo a respeito deste fato e mostrou que a razão entre as variâncias, para o delineamento tipo “*Cross-Over*” (CO) e o Completamente Aleatorizado (CA), é dada por :

$$\frac{Var(\hat{\delta}_{CO})}{Var(\hat{\delta}_{CA})} = \frac{m\sigma_{\epsilon}^2}{2n(\sigma_{\epsilon}^2 + \sigma_{\xi}^2)} \quad (1)$$

onde,

- $\hat{\delta}$: estimativa da diferença entre tratamentos
- σ_{ϵ}^2 : variação entre unidades experimentais
- σ_{ξ}^2 : variação intra unidades experimentais
- m : número de repetições do delineamento Complet. Aleat. (CA)
- n : número de repetições do delineamento "Cross-Over" (CO)

Tomando-se a expressão dada por (1) igual a 1, tem-se que

$$n = \frac{m\sigma_{\epsilon}^2}{2(\sigma_{\epsilon}^2 + \sigma_{\xi}^2)}$$

e, portanto, pode-se verificar que quanto maior for a variação *intra-unidades experimentais* (σ_{ξ}^2), menor será o número de repetições a serem utilizadas em um delineamento tipo "Cross-Over", para alcançar a mesma eficiência nos testes estatísticos.

Uma das conseqüências imediatas disto é a redução dos custos da experimentação, pois os valores podem chegar a 45% das despesas de um experimento do tipo convencional (CA), dependendo da *variação intra* unidade experimental e dos custos intrínsecos da pesquisa (BROWN, 1980). Assim, quando o experimento envolver voluntários, ou no caso de não se dispor de muitas unidades experimentais, ou de custo elevado das repetições etc, tal aspecto deve ser considerado no planejamento do experimento.

O delineamento "Cross-Over" apresenta algumas desvantagens, comparado aos modelos Completamente Aleatorizados, que não têm grandes implicações práticas. SENN (1993) aponta quatro possíveis ocorrências indesejáveis. A primeira é chamada de "*drop-outs*", que são aquelas unidades experimentais que "desaparecem" no meio do experimento, de alguma forma – por morte, por

abandono, por desestímulo, etc. A segunda é a presença da interação *tratamento-período*, que pode propiciar o aparecimento do “*Carry-Over*”. A terceira é a *inconveniência* para as unidades experimentais, dado que elas permanecem mais tempo em experimentação, podendo causar o desestímulo, em delineamentos com muitos tratamentos. Por último, as *dificuldades analíticas*, porque apesar de se dispor de publicações no assunto em número cada vez maior, *não existem algoritmos totalmente satisfatórios* para solução do problema relacionado ao efeito do “*Carry-Over*”.

O modelo matemático adotado atualmente, que foi formalizado por GRIZZLE, em 1965, incorpora os efeitos de *tratamentos*, de *períodos*, de *erros intra e entre unidades experimentais* e de “*Carry-Over*”, isto é,

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + \pi_j + \varphi_{d(i,j)} + \xi_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

onde,

- μ : média geral
- τ_i : efeito fixo do i -ésimo tratamento
- π_j : efeito fixo do j -ésimo período
- $\varphi_{d(i,j)}$: efeito fixo de “*Carry-Over*” em função do i -ésimo tratamento e do j -ésimo período
- ξ_{ik} : efeito aleatório da k -ésima unidade experimental no i -ésimo tratamento e com $E(\xi_{ik}) = 0$ e $E(\xi_{ik}^2) = \sigma_\xi^2$
- ε_{ijk} : efeito aleatório entre unidades experimentais e com $E(\varepsilon_{ijk}) = 0$ e $E(\varepsilon_{ijk}^2) = \sigma_\varepsilon^2$

O autor faz, ainda, as seguintes considerações:

- A variância de uma observação é dada por $\sigma_\xi^2 + \sigma_\varepsilon^2$;
- A covariância entre as observações da mesma unidade experimental é dada por σ_ξ^2 ;
- Os resultados entre unidades experimentais são independentes.

Os métodos analíticos utilizados para variáveis aleatórias quantitativas contínuas restringem-se à aplicação do teste *t-Student*, sobre os totais e sobre as diferenças na mesma unidade experimental, para o delineamento 2×2 . Quando o delineamento for tipo $n \times n$ ($n \geq 3$), emprega-se a tabela de análise de variância sugerida por GRIZZLE (1965), que é válida quando o número de repetições dos grupos forem iguais ($n_1 = n_2 = \dots = n_k$). ARMITAGE & HILLS (1982) propõem uma modificação para a tabela proposta por GRIZZLE (1965), que vem sendo adotada como a mais adequada, pois incorpora os efeitos de *tratamentos*, de *períodos* e de “*Carry-Over*”. Existem também os métodos bayesianos e os não-paramétricos de Mann-Whitney (ou de Wilcoxon), que são utilizados como alternativas para os casos em que a Estatística Clássica não possa ser empregada (KOCH, 1972; GART, 1969).

Entretanto, em várias situações práticas, a variável aleatória observada não é do tipo quantitativa, podendo ser do tipo categorizada (ou qualitativa). Como exemplo tem-se o tipo binomial, que é uma categorização dicotômica de possíveis resultados num experimento do tipo dose-resposta (“*sim*” ou “*não*”, “*morte*” ou “*sobrevivência*”, “*sucesso*” ou “*falha*”, etc.). Para as variáveis categorizadas, os métodos de análises diferenciam-se dos descritos para variáveis contínuas, mas pode-se adotar o mesmo modelo matemático dado por GRIZZLE (1965) para a parte sistemática com algumas mod

Para entender os testes de análise do delineamento “*Cross-Over*” 2×2 , de respostas binárias, faz-se necessário abordar os conceitos de *variável aleatória binária* (2.1.), *modelo logístico* (2.2.), *tabelas de contingência* (2.3.) e *modelo log-linear* (2.4.). Após estes conceitos, serão estruturados os modelos matemáticos (2.5.) e as técnicas analíticas (2.6.) do delineamento “*Cross-Over*” para respostas binárias.

2.1. Variável Aleatória Binária

Em situações práticas, há casos em que os resultados de observações não são quantificáveis (*mensuráveis*), associando-se qualidades (*categorias*) aos elementos do espaço amostral (Ω), como por exemplo: os níveis de qualidade de um produto (*ruim, regular, bom, ótimo, etc.*) ou as cores de um evento (*amarelo, azul, preto, etc.*).

As variáveis categorizadas podem apresentar dois tipos de resultados: *ordinais* ou *nominais*. As *variáveis qualitativas ordinais* são aquelas em que as categorias apresentam uma relação ordenada; ou seja, estão dispostas de uma forma tal que dão uma noção de uma seqüência (*crescente* ou *decrecente*), em relação à característica inicial e à final, como no exemplo de níveis de qualidade de um produto. As *variáveis qualitativas nominais* não se apresentam numa relação seqüencial, sendo representativa somente de nomes que descrevam os resultados do evento, como no exemplo das cores.

A variável aleatória binária é um caso especial de categorização, onde há somente dois possíveis resultados, dicotômicos, usualmente denominados de “*sucesso*” ou de “*fracasso*” e conhecida como “*ensaio de Bernoulli*”. Costuma-

se associar o valor “0” ao resultado “*fracasso*” e “1” ao “*sucesso*” (JONES & KENWARD, 1989). Também é conhecida como resposta quantal.

Pelo *ensaio de Bernoulli*, obtém-se o espaço de probabilidade $(\Omega, \mathfrak{R}, P)$, onde $\mathfrak{R}$ é a σ -álgebra do espaço amostral Ω e P é a medida de probabilidade associada à variável aleatória Y (MOOD *et al.*, 1974), dada por :

$$Pr(Y_i = 1) = \pi_i \implies E(Y_i) = \pi_i \quad Var(Y_i) = \pi_i(1 - \pi_i)$$

Seja $(Y_1, Y_2, Y_3, \dots, Y_n)^T$ um vetor de variáveis aleatórias binárias independente e identicamente distribuídas (*iid*), referentes a n *ensaios de Bernoulli*. A distribuição de probabilidade conjunta deste vetor é dada por :

$$Pr(Y_1 = y_1, Y_2 = y_2, \dots, Y_n = y_n) = \pi^z (1 - \pi)^{n-z}$$

onde $z = \sum_i^n y_i$ é o número de “*sucessos*”.

O parâmetro π é normalmente desconhecido, podendo ser estimado ($\hat{\pi}$) pela maximização da função de verossimilhança (L) dada por :

$$L(\pi \mid y_1, y_2, \dots, y_n) = \pi^z (1 - \pi)^{n-z}$$

e cujo logaritmo (ℓ) é

$$\ell = \ln L(\pi \mid y_1, y_2, \dots, y_n) = z \ln \pi + (n - z) \ln(1 - \pi)$$

(MOOD *et al.*, 1974)

O estimador de máxima verossimilhança de π pode ser encontrado fazendo-se a derivada de ℓ em relação a π igual a zero, resultando em $\hat{\pi} = z/n$.

Na prática, existe interesse em relacionar a ocorrência de uma resposta binária com alguns fatores, como é feito em Modelos Lineares. Pode-se querer relacionar o comportamento de uma variável aleatória binária com co-variáveis ou variáveis explanatórias $(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \dots, \tilde{x}_p)$, que podem conter informações

referentes a blocos e/ou níveis de tratamentos, como em análise de variância (McCULLAGH & NELDER, 1989).

Se as unidades experimentais forem agrupadas, de acordo com as informações das variáveis explanatórias $(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \dots, \tilde{x}_p)$, obtém-se :

$$\begin{bmatrix} h(\pi_1) \\ h(\pi_2) \\ h(\pi_3) \\ \vdots \\ h(\pi_n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & x_{13} & \cdots & x_{1p} \\ x_{21} & x_{22} & x_{23} & \cdots & x_{2p} \\ x_{31} & x_{32} & x_{33} & \cdots & x_{3p} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & x_{n3} & \cdots & x_{np} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \vdots \\ \beta_p \end{bmatrix}$$

ou seja, pode haver uma relação, através de um modelo matemático, entre a probabilidade de ocorrer “sucesso” (π_i) e as variáveis explanatórias $(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \dots, \tilde{x}_p)$, desde que $0 < \pi_i(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \dots, \tilde{x}_p) < 1$.

Utilizando os princípios da teoria de Modelos Lineares, pode-se supor que exista uma relação de dependência entre $h(\pi_i)$ e $(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$, do tipo aditiva, como se segue :

$$h(\pi_i) = \eta_i = \sum_j^p x_{ij} \beta_j \implies \pi_i = h^{-1} \left(\sum_j^p x_{ij} \beta_j \right)$$

$$0 \leq h^{-1} \left(\sum_j^p x_{ij} \beta_j \right) \leq 1$$

onde, $h(\pi_i)$ é chamada de função de ligação, na teoria de Modelos Lineares Generalizados e estabelece a relação entre uma função do valor esperado do componente aleatório e o sistemático (McCULLAGH & NELDER, 1989; AGRESTI, 1990).

Segundo McCULLAGH & NELDER (1989), é sempre possível encontrar uma função que linearize a relação de uma variável aleatória com suas variáveis explanatórias, desde que pertençam à família exponencial. As três funções de ligação mais utilizadas são:

- i) função logística (*logito*) : $h_1(\pi_i) = \ln\{\pi_i/(1 - \pi_i)\}$; (2)
- ii) função inversa da Normal acumulada (*probit*): $h_2(\pi_i) = \Phi^{-1}(\pi_i)$;
- iii) função complemento log-log : $h_3(\pi_i) = \log\{-\log(1 - \pi_i)\}$.

Dessas, a transformação logística será de maior interesse, não somente por apresentar propriedades teóricas mais simples, mas também por ser interpretada como o *logaritmo da razão das chances*, isto é,

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \ln\left(\frac{\text{prob.sucesso}}{\text{prob.fracasso}}\right)$$

Além disso, a transformação logística possui a vantagem de poder ser utilizada para avaliar dados de estudos observacionais retrospectivos ou de prospectivos (McCULLAGH & NELDER, 1989; AGRESTI, 1990; FREEMAN, 1987).

2.2. Modelo Logístico

O modelo matemático que considera a função (2), como transformação de variável aleatória, é denominado de logístico.

Em Modelos Lineares Generalizados ela seria denominada *função de ligação*, a transformação, permitindo que as variáveis de resposta e explanatória possam assumir valores na escala real, considerando a restrição $0 \leq \pi_i \leq 1$ (McCULLAGH & NELDER, 1989). Como consequência disto, verifica-se a existência de uma metodologia voltada para o estudo de associações entre respostas binárias e fatores (*variável explanatória*), tal qual é feito em Modelos Lineares.

À semelhança dos outros modelos matemáticos, estas variáveis explanatórias (*fatores*) podem ser do tipo quantitativo ou qualitativo. Assim, podem ser aplicados os conhecimentos relacionados aos métodos de regressão, de análise de variância, de tabelas de contingência, de modelos log-lineares, etc., para analisar resultados com componentes logísticos.

AGRESTI (1990) afirma que os métodos analíticos empregados em *variáveis nominais* podem ser aplicados em *variáveis ordinais*, que, por sua vez, podem ser usados em *variáveis contínuas*. A recíproca não é verdadeira.

No caso da função logística, o modelo é definido pelas seguintes expressões:

$$h(\pi_i) = \ln(ODDS) = \text{logit}(\pi_i) = \ln\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \sum_{j=1}^p x_{ij}\beta_j \implies \pi_i = h^{-1}\left(\sum_{j=1}^p x_{ij}\beta_j\right)$$

$$E(Y_i) = \pi_i = \frac{\exp\left\{\sum_j x_{ij}\beta_j\right\}}{1 + \exp\left\{\sum_j x_{ij}\beta_j\right\}}$$

$$\text{Var}(Y_i) = \pi_i(1 - \pi_i) = \frac{\exp\left\{\sum_j x_{ij}\beta_j\right\}}{\left(1 + \exp\left\{\sum_j x_{ij}\beta_j\right\}\right)^2}$$

O modelo logístico é a base estrutural dos métodos analíticos, dos delineamentos “*Cross-Over*” de resposta binária, estruturados por GART (1969) e ZIMMERMANN & RAHLFS (1978), cujos modelos matemáticos consideram fatores aditivos, estudando os efeitos de *tratamentos*, de *períodos* e da *interação tratamento×período*.

No caso do efeito da *interação tratamento×período*, não se pode afirmar que seja somente uma dependência entre efeitos de variáveis, pois a ela podem estar embutidos (“*aliased*”) efeitos de ordem de tratamentos e/ou de “*Carry-Over*”.

2.3. Tabelas de Contingência

As tabelas de contingência são construídas para agrupar dados, apresentando as freqüências relativas e/ou absolutas, relacionando variáveis de resposta com explanatórias. São utilizadas habitualmente quando as variáveis são categorizadas, criando o que se chama de “*matriz de freqüências*” (LINDGREN, 1979), onde cada célula dessa matriz é definida como a combinação de categorias.

Existe uma preocupação pertinente à definição das variáveis como sendo de *resposta (dependente)* ou *explanatória (independente, com totais conhecidos)* (AGRESTI, 1990). Pode-se ter variáveis explanatórias relacionadas a uma de resposta, como nos estudos prospectivos e nos retrospectivos. A variável explanatória é conhecida *a priori* pelo pesquisador, quando se define a natureza do estudo.

Para ilustrar a estrutura da técnica, pode-se considerar o seguinte:

- supor que num estudo duas variáveis são consideradas: **U** e **V**;
- a variável **U** tem r categorias: $u_1, u_2, \dots, u_r$; e **V**, c categorias: $v_1, v_2, \dots, v_c$;
- a tabela de contingência, terá r linhas e c colunas, e conseqüentemente, $r \times c$ células;
- supor que os totais marginais de uma das variáveis (**U**, por exemplo) são conhecidos, tornando-a uma variável explanatória(*);
- os totais de respostas (u_i, v_j) são dadas por n_{ij} ($i = 1, 2, \dots, r$) e ($j = 1, 2, \dots, c$), e:

$$n_{i.} = \sum_j n_{ij} \quad n_{.j} = \sum_i n_{ij} \quad e \quad n \equiv n_{..} = \sum_i \sum_j n_{ij}$$

(*) Em estudos observacionais, por exemplo o prospectivo, as unidades experimentais são agrupadas de acordo com uma característica comum (variável **U**), observando as respostas (variável **V**), após determinado período de tempo.

- as estimativas das frequências relativas são:

$$\hat{\pi}_{i.} = \sum_j^c \frac{n_{ij}}{n_{..}} \quad \hat{\pi}_{.j} = \sum_i^r \frac{n_{ij}}{n_{..}}$$

A Tabela 1 mostra uma representação esquemática e genérica da tabela de contingência de dupla entrada, com a variável **U** explanatória, cujos totais marginais ($n_{i.}$) são fixados por delineamento, onde são apresentadas as frequências absolutas (n_{ij}) integrantes da *matriz de frequência*.

TABELA 1: *Esquema de uma tabela de contingência genérica, de dupla entrada, usada na análise de dados categorizados*

VARIÁVEL U	VARIÁVEL V					TOTAL
	v_1	v_2	v_3	...	v_c	
u_1	n_{11}	n_{12}	n_{13}	...	n_{1c}	$n_{1.}$
u_2	n_{21}	n_{22}	n_{23}	...	n_{2c}	$n_{2.}$
u_3	n_{31}	n_{32}	n_{33}	...	n_{3c}	$n_{3.}$
...	...	...	...	...	...	...
u_r	n_{r1}	n_{r2}	n_{r3}	...	n_{rc}	$n_{r.}$

As tabelas de contingência contêm informações importantes que, sob o aspecto probabilístico, podem ser caracterizados na forma de estudos de *independência* e de *homogeneidade de proporções*.

2.3.1. Independência

O conceito de probabilidade conjunta estabelece que se duas variáveis, **U** e **V**, são independentes, então, $Pr(u_i \cap v_j) = Pr(u_i) Pr(v_j)$. Este conceito é utilizado na verificação de associações entre variáveis, quando são do tipo *resposta* (AGRESTI, 1990).

Segundo EVERITT (1977), para avaliar se existe, ou não, evidências de tal associação, é necessário considerar o seguinte :

- i) π_{ij} é a probabilidade de um resultado pertencer à i -ésima categoria de $\mathbf{U}$ e à j -ésima categoria de $\mathbf{V}$. Então, $E(Y_{ij}) = n_i \cdot \pi_{ij} = m_{ij}$, assumindo que $\mathbf{U}$ é fixo;
- ii) π_i e π_j são as probabilidades marginais, de forma que:
 $E(Y_{ij}) = n_i \cdot \pi_i \cdot \pi_j$, se independentes;
- iii) π_{ij} não são parâmetros conhecidos, sendo estimados por:
 $\hat{\pi}_{ij} = n_{ij}/n_i$;
- iv) a frequência absoluta esperada para cada célula é dada por:
 $\hat{m}_{ij} = n_i \cdot \hat{\pi}_i \cdot \hat{\pi}_j$, se independentes.

Quando as variáveis $\mathbf{U}$ e $\mathbf{V}$ são independentes, os valores das frequências absolutas observadas n_{ij} se assemelham aos esperados m_{ij} . Para que esta verificação seja feita quantitativamente, empregam-se métodos estatísticos que, sob a hipótese nula $\{H_0 : \pi_{ij} = \pi_i \cdot \pi_j\}$, buscam evidências para rejeitar a hipótese de independência de $\mathbf{U}$ e $\mathbf{V}$. Para este fim, existem várias estatísticas baseadas na distribuição χ^2 . Os testes mais utilizados são o de χ^2 de Pearson (X^2) e o da razão de verossimilhança (G^2) (FREEMAN, 1987), onde as expressões correspondentes são:

$$X^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ij} - m_{ij})^2}{m_{ij}}$$

$$G^2 = 2 \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c n_{ij} \ln\left(\frac{n_{ij}}{m_{ij}}\right)$$

onde, $m_{ij} = n \hat{\pi}_i \cdot \hat{\pi}_j$

Nestes testes, rejeita-se H_0 quando a estatística for maior que $\chi^2_{\alpha, (r-1)(c-1)}$, que é o valor crítico. Nos casos em que H_0 for rejeitado, pode-se concluir que as variáveis não são independentes, ao nível α de significância, que sugere a existência de algum tipo de associação entre elas.

2.3.2. Homogeneidade de Proporções

Existem situações em que se quer saber o quão semelhantes são os níveis da(s) variável(is) explanatória(s), com totais marginais conhecidos, comparando as respectivas distribuições. Em outras palavras, compara-se a igualdade das proporções (*probabilidades*) das diferentes categorias. A isto se dá o nome de estudo de *homogeneidade de proporções*, sendo baseadas nas distribuições de frequências relativas (π_{ij}), resultantes da estratificação imposta pela definição da variável explanatória.

Para ilustrar, considere-se a seguinte tabela, que esquematiza os resultados a serem obtidos na prática, com uma variável explanatória (U):

TABELA 2: *Esquema da tabela de contingência 2×2 , utilizada quando as duas variáveis são binárias*

Variável U	Variável V		Probab. Marginal
	0	1	
0	π_{11}	π_{12}	$\pi_{1.}$
1	π_{21}	π_{22}	$\pi_{2.}$

A verificação da *homogeneidade de proporções* busca constatar se as probabilidades dos níveis da variável de resposta (V, *por exemplo*) são iguais,

nos subgrupos formados pela variável explanatória (U , *como exemplo*), estabelecendo as seguintes hipóteses nulas:

$$H_0 : \pi_{11} = \pi_{21}$$

$$H'_0 : \pi_{11} - \pi_{21} = 0$$

$$H''_0 : \pi_{11}/\pi_{21} = 1$$

não importando qual das formas seja utilizada, pois se uma for verdadeira, as outras também o serão (FREEMAN, 1987). Destas, a terceira é conhecida em Epidemiologia como “*Risco Relativo*”, que é usada para avaliar resultados de estudos observacionais (“*Cohort*”, “*Caso-Controle*” e “*Analytical Surveys*”) (FREEMAN, 1987; AGRESTI, 1990). A afirmativa mais interessante é que a *razão das chances* (“*odds ratio*” – ψ) pode ser utilizada para estimar o “*Risco Relativo*” (AGRESTI, 1990), cuja expressão é dada por:

$$\psi = \frac{\pi_{11}(1 - \pi_{21})}{\pi_{21}(1 - \pi_{11})}$$

Demonstra-se, pelo teorema de Bayes (MOOD *et al.*, 1974), que a *razão das chances* pode ser usada tanto para estudos prospectivos quanto para retrospectivos (FREEMAN, 1987), conferindo certa versatilidade ao seu emprego prático. A importância disto manifesta-se naquelas situações onde a aleatorização é impraticável, optando-se, então, pelo estudo observacional retrospectivo ou prospectivo.

A demonstração dessa propriedade utiliza as expressões de probabilidades condicionais, provenientes da probabilidade conjunta das respostas de U e de V , da Tabela 3. A variável U é explanatória, neste caso, caracterizando um estudo prospectivo (por exemplo), sendo, então, conhecidos os seus valores.

TABELA 3: *Esquema da tabela de contingência 2×2 , considerando as probabilidades condicionais, em um estudo prospectivo (por exemplo) com totais marginais da variável U conhecidos.*

VARIÁVEL U	VARIÁVEL V		Probab. Marginal
	0	1	
0	$Pr(U = 0; V = 0)$	$Pr(U = 0; V = 1)$	$Pr(U = 0)$
1	$Pr(U = 1; V = 0)$	$Pr(U = 1; V = 1)$	$Pr(U = 1)$

As probabilidades conjuntas estão condicionadas aos valores dos níveis de U . Então, a hipótese nula H_o'' , que é a de interesse neste tipo de estudo, por estimar o “*Risco Relativo*” (RR), fica assim definida:

$$H_o'' : \frac{\pi_{11}}{\pi_{12}} = \frac{Pr(U = 0)Pr(V = 0 | U = 0)}{Pr(U = 1)Pr(V = 1 | U = 1)} = RR \quad (3)$$

Agora, se as mesmas variáveis, U e V , fossem estudadas por um método retrospectivo, onde os totais marginais da variável V são conhecidos, ter-se-ia a Tabela 4.

TABELA 4: *Esquema da tabela de contingência 2×2 , considerando as probabilidades condicionais, em um estudo retrospectivo com totais marginais da variável V conhecidos.*

VARIÁVEL U	VARIÁVEL V	
	0	1
0	$Pr(V = 0)Pr(U = 0 V = 0)$	$Pr(V = 1)Pr(U = 0 V = 1)$
1	$Pr(V = 0)Pr(U = 1 V = 0)$	$Pr(V = 1)Pr(U = 1 V = 1)$
Tot.Marg.	$Pr(V = 0)$	$Pr(V = 1)$

A hipótese nula H_o'' , que testa o “*Risco Relativo*”, é definida por:

$$H''_0 : \frac{Pr(V = 0)Pr(U = 0 | V = 0)}{Pr(V = 1)Pr(U = 1 | V = 0)} \quad (4)$$

Através do teorema de Bayes, podem-se substituir as expressões de probabilidades conjuntas de **U** e **V**, conforme segue:

$$Pr(U = 0 | V = 0) = \frac{Pr(U = 0)Pr(V = 0 | U = 0)}{Pr(U = 0)Pr(V = 0 | U = 0) + Pr(U = 1)Pr(V = 1 | U = 1)} \quad (5)$$

$$Pr(U = 1 | V = 0) = \frac{Pr(U = 1)Pr(V = 1 | U = 1)}{Pr(U = 1)Pr(V = 1 | U = 1) + Pr(U = 0)Pr(V = 0 | U = 0)} \quad (6)$$

Substituindo as expressões dadas por (5) e (6) em (4), obtém-se a mesma de (3). Este resultado revela que a comparação de *homogeneidade de proporções* pode ser obtida tanto em estudos prospectivos quanto em retrospectivos. Nos casos em que a aleatorização é impraticável, o pesquisador tem a alternativa de escolher, de acordo com sua conveniência, o tipo de estudo observacional que melhor atenda às suas necessidades.

2.4. Modelos Log-Lineares

O modelo log-linear permite estudar o problema de *independência* e o de *homogeneidade de proporções* através de um modelo matemático aditivo, semelhante ao método de análise de variância. Como o próprio nome sugere, pode-se obter um modelo linearizado (aditivo), por meio de uma transformação logarítmica.

Se as duas variáveis ($\mathbf{U}$ e $\mathbf{V}$) são independentes, então, $\pi_{ij} = \pi_{i.} \pi_{.j}$ para todo (i, j) e $m_{ij} = n \pi_{i.} \pi_{.j}$. O logaritmico da frequência esperada (m_{ij}) é:

$$\ln(m_{ij}) = \ln(n) + \ln(\pi_{i.}) + \ln(\pi_{.j})$$

Assim sendo, o modelo utilizado para a verificação torna-se aditivo, pois a frequência esperada, para cada célula (i, j) , será uma função linear dos efeitos das categorias da i -ésima linha e da j -ésima coluna (AGRESTI, 1990), permitindo a formulação da expressão anterior da seguinte forma:

$$\ln(m_{ij}) = \alpha + \lambda_i^U + \lambda_j^V \quad (7)$$

onde,

m_{ij} : valor esperado para a célula (i, j)

α : constante

λ_i^U : efeito do nível i da variável U

λ_j^V : efeito do nível j da variável V

De uma forma genérica, para abordar o problema de independência, através de modelos log-lineares, inclui-se o efeito da interação (λ_{ij}^{UV}) entre as variáveis $\mathbf{U}$ e $\mathbf{V}$, que pode ser entendida como um termo de dependência (AGRESTI, 1984), ficando a expressão (7) da seguinte forma:

$$\ln(m_{ij}) = \alpha + \lambda_i^U + \lambda_j^V + \lambda_{ij}^{UV} \quad (8)$$

As estimativas dos parâmetros do modelo acima são:

$$\mu_{ij} = \ln(m_{ij})$$

$$\lambda_i^U = \mu_{i.} - \mu \quad (9)$$

$$\lambda_j^V = \mu_{.j} - \mu \quad (10)$$

$$\lambda_{ij}^{UV} = \mu_{ij} - \mu_{i.} - \mu_{.j} + \mu \quad (11)$$

$$\mu_{i.} = \frac{1}{c} \sum_j \mu_{ij}, \quad \mu_{.j} = \frac{1}{r} \sum_i \mu_{ij}, \quad \mu = \frac{1}{rc} \sum_j \sum_i \mu_{ij}$$

As restrições impostas ao modelo são (AGRESTI, 1990):

$$\sum_i^r \lambda_i^U = 0, \quad \sum_j^c \lambda_j^V = 0, \quad \sum_i^r \lambda_{ij}^{UV} = 0, \quad \sum_j^c \lambda_{ij}^{UV} = 0$$

A Tabela 5 associa a cada célula da tabela de contingência o correspondente termo genérico (8) no modelo log-linear.

TABELA 5: *Representação esquemática da tabela de contingência 2×2, onde as expressões de cada célula foi obtida pelo modelo log-linear*

VARIÁVEL U	VARIÁVEL V		Probab. Marginal
	0	1	
0	$\alpha + \lambda_1^U + \lambda_1^V + \lambda_{11}^{UV}$	$\alpha + \lambda_1^U + \lambda_2^V + \lambda_{12}^{UV}$	$2\alpha + 2\lambda_1^U$
1	$\alpha + \lambda_2^U + \lambda_1^V + \lambda_{21}^{UV}$	$\alpha + \lambda_2^U + \lambda_2^V + \lambda_{22}^{UV}$	$2\alpha + 2\lambda_2^U$
TOTAL	$2\alpha + 2\lambda_1^V$	$2\alpha + 2\lambda_2^V$	

Segundo AGRESTI (1984), pode-se verificar que existe uma relação direta entre os parâmetros do modelo log-linear e a medida *razão das chances*. Para tanto, é necessário considerar as restrições $\lambda_{11}^{UV} = \lambda_{22}^{UV} = -\lambda_{12}^{UV} = -\lambda_{21}^{UV}$, que resulta numa reparametrização :

$$\lambda_{ij}^{UV} = \mu_{ij} - \mu_{i.} - \mu_{.j} + \mu = \mu_{ij} - \frac{1}{2} \sum_i \mu_{ij} - \frac{1}{2} \sum_j \mu_{ij} + \frac{1}{4} \sum_i \sum_j \mu_{ij}$$

$$\begin{aligned}
\lambda_{11}^{UV} &= \mu_{11} - \frac{1}{2}(\mu_{11} + \mu_{12}) - \frac{1}{2}(\mu_{11} + \mu_{21}) + \frac{1}{4}(\mu_{11} + \mu_{12} + \mu_{21} + \mu_{22}) \\
&= \frac{1}{4}(\mu_{11} + \mu_{22} - \mu_{12} - \mu_{21}) \\
&= \frac{1}{4}(\ln(m_{11}) + \ln(m_{22}) - \ln(m_{12}) - \ln(m_{21})) \\
&= \frac{1}{4} \ln\left(\frac{m_{11}m_{22}}{m_{12}m_{21}}\right) \\
\lambda_{11}^{UV} &= \frac{1}{4} \ln(\psi_{UV})
\end{aligned}$$

Considerando o problema de independência, através do modelo log-linear, a hipótese nula $\{H_0 : \lambda_{11}^{UV} = 0\}$ deve ser estabelecida para verificação. A expressão para a variância de λ_{ij}^{UV} a ser considerada, é dada por:

$$var(\lambda_{ij}^{UV}) = var\left[\frac{1}{4} \ln(\psi_{UV})\right] = \frac{1}{16} var[\ln(\psi_{UV})] = \frac{1}{16} \sum_i^r \sum_j^c \frac{1}{n_{ij}} \quad (12)$$

Os resultados obtidos com a transformação logística são assintoticamente normais (FREEMAN, 1987; AGRETI, 1984). Assim, a hipótese nula $\{H_0 : \psi_{UV} = 1\}$ pode ser verificada por meio do intervalo de confiança para o $\ln(\psi_{UV})$, cuja expressão é dada por:

$$\frac{1}{4} \ln(\psi_{UV}) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \frac{1}{4} \sqrt{\sum_i^r \sum_j^c \frac{1}{n_{ij}}}$$

Não se rejeita-se H_0 quando o valor 0 (zero) estiver contido neste intervalo.

De forma análoga, podem-se obter as expressões log-lineares para λ_1^U e λ_1^V , resultando em:

$$\lambda_1^U = \frac{1}{4} \ln\left(\frac{m_{11}m_{12}}{m_{21}m_{22}}\right) \quad e \quad \lambda_1^V = \frac{1}{4} \ln\left(\frac{m_{11}m_{21}}{m_{12}m_{22}}\right)$$

2.5. O Delineamento Cross-Over 2×2

O delineamento “*Cross-Over*” 2×2 , quando se utilizam variáveis aleatórias contínuas, pode ser analisado estatisticamente pelos métodos paramétricos (*teste t-Student e ANOVA*) e não-paramétricos (*Mann-Whitney ou Wilcoxon*). Entretanto, quando a variável aleatória em questão for binária, os métodos empregados na análise estatística envolvem os conceitos de *modelo logístico*, *modelo log-linear* e *tabela de contingência*.

A Tabela 6 mostra um esquema da *matriz de freqüências* de uma *tabela de contingência*, referente a um delineamento “*Cross-Over*” 2×2 , que compara dois tratamentos (**A** e **B**), em dois períodos (1 e 2), utilizando dois grupos de unidades experimentais, que recebem os tratamentos nas ordens **AB** e **BA**. Cada unidade experimental fornece um par de informações, (Y_1, Y_2) , que correspondem às respostas binárias do primeiro (Y_1) e do segundo (Y_2) período. Observam-se, também, as probabilidades associadas aos níveis da variável explanatória (*grupos experimentais*), que formam uma distribuição de probabilidade multinomial com parâmetros $(\pi_{i1}, \pi_{i2}, \pi_{i3}, \pi_{i4}, n_i.)$.

TABELA 6: Representação esquemática da tabela de contingência 2×2 , mostrando a matriz de freqüências (n_{ij}) e as probabilidades (π_{ij}) do delineamento “*Cross-Over*”.

Conteúdo	Grupo Exper.	(Y_1, Y_2)				Total Marginal
		(0,0)	(0,1)	(1,0)	(1,1)	
Freq.	AB	n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{14}	$n_{1.}$
Abs.	BA	n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{24}	$n_{2.}$
Prob.	AB	π_{11}	π_{12}	π_{13}	π_{14}	$\pi_{1.}$
	BA	π_{21}	π_{22}	π_{23}	π_{24}	$\pi_{2.}$

Na Tabela 6, o valor n_{11} corresponde ao número de unidades experimentais, do grupo I (**AB**), que apresentaram o par de respostas (0,0). Da mesma forma, interpretam-se os outros elementos da *matriz de freqüência*.

GART elaborou seu modelo, baseado no método de “*análise de preferência*” de McNemar^(a), citado em seu artigo de 1969, onde os pares (0,0) e (1,1) não contribuem para a avaliação dos efeitos, pois não há variação de respostas com as mudanças de tratamentos e de períodos. Então, utilizando somente os pares (1,0) e (0,1), de cada grupo de unidades experimentais (I e II), GART estruturou a tabela de contingência, conforme apresentado na tabela 7.

TABELA 7: *Tabela de contingência utilizada por GART (1969), que considera somente os pares em que $Y_1 \neq Y_2$*

GRUPOS	Pares (Y_1, Y_2)		TOTAL
	(0,1)	(1,0)	
AB	$\sum_{i \in I} y_{ib}$	$\sum_{i \in I'} y_{ia}$	n_1
BA	$\sum_{j \in J} y'_{ja}$	$\sum_{j \in J'} y'_{jb}$	n_2

onde:

$$I = (i = 1, 2, 3, \dots, n_1 \mid [Y_1 = 0; Y_2 = 1] = y_{ib})$$

$$I' = (i = 1, 2, 3, \dots, n_1 \mid [Y_1 = 1; Y_2 = 0] = y_{ia})$$

$$J = (j = 1, 2, 3, \dots, n_2 \mid [Y_1 = 0; Y_2 = 1] = y'_{ja})$$

$$J' = (j = 1, 2, 3, \dots, n_2 \mid [Y_1 = 1; Y_2 = 0] = y'_{jb})$$

O mesmo autor demonstrou as expressões logísticas associadas ao esquema da tabela 6, chegando à expressão da função de verossimilhança:

^(a) McNEMAR, Q. Note on Sampling Error of the Difference between Correlated Proportions Percentages. *Psychometrika* 12:153-7, 1947.

$$L(y; \theta) = \left[\prod_{i=1}^{n_1} f(y_{ia}; \theta) f(y_{ib}; \theta) \right] \left[\prod_{j=1}^{n_2} f(y'_{ja}; \theta) f(y'_{jb}; \theta) \right]$$

que, após a substituição de $f(.; \theta)$ pelas expressões exponenciais correspondentes do modelo logístico, $L(y; \theta)$ fica:

$$L = \frac{\exp \left\{ \sum_i^{n_1} \tau_i (y_{ia} + y_{ib}) + \sum_j^{n_2} \tau_j (y'_{ja} + y'_{jb}) + \phi (y_{.a} + y'_{.a} - y_{.b} - y'_{.b}) + \varphi (y_{.a} + y'_{.b} - y_{.b} - y'_{.a}) \right\}}{\left[\prod_i^{n_1} (1 + e^{\tau_i} e^{\varphi} e^{\phi}) (1 + e^{\tau_i} e^{-\varphi} e^{\phi}) \right] \left[\prod_j^{n_2} (1 + e^{\tau_j} e^{\varphi} e^{-\phi}) (1 + e^{\tau_j} e^{-\varphi} e^{\phi}) \right]}$$

onde,

μ : média geral

ϕ_A, ϕ_B : efeito de tratamentos, com $\phi_A = -\phi_B = \phi$

τ_1, τ_2 : efeito de períodos, com $\tau_1 = -\tau_2 = \tau$

φ_A, φ_B : efeito de “Carry-Over”, com $\varphi_A = -\varphi_B = \varphi$

Segundo GART (1969), para $\varphi = 0$, o modelo matemático se reduz à expressão logística proposta para o teste de McNemar, citando que as estatísticas conjuntamente suficientes são $(y_{.a} + y'_{.a} - y_{.b} - y'_{.b})$, $(y_{.a} + y'_{.b} - y_{.b} - y'_{.a})$, $(y_{ia} + y_{ib})$ e $(y'_{ja} + y'_{jb})$.

ZIMMERMANN & RAHLFS (1978) propuseram um modelo para a análise desses dados binários, estabelecendo as expressões matemáticas dos efeitos dos fatores presentes em cada tratamento e período, conforme segue :

$$\pi_{A1} = \pi_{13} + \pi_{14} = \mu + \phi_A + \tau_1 = \alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P$$

$$\pi_{B1} = \pi_{23} + \pi_{24} = \mu + \phi_B + \tau_1 = \alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P$$

$$\pi_{A2} = \pi_{22} + \pi_{24} = \mu + \phi_A + \tau_2 + \varphi_B = \alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_2^{TP}$$

$$\pi_{B2} = \pi_{12} + \pi_{14} = \mu + \phi_B + \tau_2 + \varphi_A = \alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}$$

Os dois modelos log-lineares apresentados são semelhantes ao estabelecido por GRIZZLE (1965), para variáveis aleatórias contínuas, que pode ser representado pelas expressões da Tabela 8, seguindo a notação da Tabela 5.

TABELA 8: *Representação esquemática da tabela de contingência 2×2 , onde os elementos foram obtidos pela proposta de ZIMMERMANN & RAHLFS (1978)*

GRUPOS	Períodos	
	0	1
AB	$\alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P$	$\alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}$
BA	$\alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P$	$\alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_2^{TP}$

Aplicando a transformação logística aos grupos I (**AB**) e II (**BA**), utilizando o modelo proposto por ZIMMERMANN & RAHLFS (1978), obtém-se:

$$Pr(Y_{11k} = 1) = \frac{\exp\{\alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P\}}{1 + \exp\{\alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P\}} \quad ; \quad Pr(Y_{12k} = 1) = \frac{\exp\{\alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}\}}{1 + \exp\{\alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}\}}$$

$$Pr(Y_{21k} = 1) = \frac{\exp\{\alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P\}}{1 + \exp\{\alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P\}} \quad ; \quad Pr(Y_{22k} = 1) = \frac{\exp\{\alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_2^{TP}\}}{1 + \exp\{\alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_2^{TP}\}}$$

onde Y_{ijk} representa a variável de resposta da k -ésima unidade experimental, no j -ésimo período, no i -ésimo grupo experimental.

A partir das expressões probabilísticas das respostas (Y_1, Y_2), os métodos de análise de dados binários, em delineamento “*Cross-Over*”, serão restritos aos problemas de *independência* e *homogeneidade de proporções*. Várias técnicas foram desenvolvidas com o propósito de estabelecer o melhor método, devido à possível presença de efeito de “*Carry-Over*”, que se confunde com o efeito da *interação tratamento $\times$ período* e de *ordem de aplicação de tratamentos*.

Segundo JONES & KENWARD (1989), pode-se supor que uma tabela de contingência 2×4 , de dados de contagem (n_{ij}) , contém observações independentes de uma distribuição de probabilidade multinomial $(\pi_{i1}, \pi_{i2}, \pi_{i3}, \pi_{i4}, n_i)$, com $i = \{1, 2\}$. Eles sugerem três passos a serem seguidos na construção de um modelo, do delineamento “Cross-Over”:

a.) *Os pares de observações (Y_1, Y_2) de uma unidade experimental são independentes. São usados aditivos comuns, em cada grupo e período, para a esperança de Y_{ijk} de ensaios 2×2 , cujas expressões logísticas são:*

$$\text{logit} \{Pr(Y_{11k} = 1)\} = \ln \left\{ \frac{Pr(Y_{11k} = 1)}{1 - Pr(Y_{11k} = 1)} \right\} = \alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P$$

$$\text{logit} \{Pr(Y_{12k} = 1)\} = \alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}$$

$$\text{logit} \{Pr(Y_{21k} = 1)\} = \alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P$$

$$\text{logit} \{Pr(Y_{22k} = 1)\} = \alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_2^{TP}$$

b.) *A probabilidade conjunta de (Y_{11k}, Y_{12k}) , considerando a hipótese de independência como pertinente, é:*

$$\begin{aligned} Pr(Y_{11k} = 0, Y_{12k} = 0) &= \left(1 - Pr(Y_{11k} = 1)\right) \left(1 - Pr(Y_{12k} = 1)\right) \\ &= \left(1 - \frac{\alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P}{1 + \alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P}\right) \left(1 - \frac{\alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}}{1 + \alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}}\right) = \exp\{\xi_1\} \end{aligned}$$

$$Pr(Y_{11k} = 0, Y_{12k} = 1) = \exp\{\xi_1 + \alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}\}$$

$$Pr(Y_{11k} = 1, Y_{12k} = 0) = \exp\{\xi_1 + \alpha + \lambda_2^T + \lambda_1^P\}$$

$$Pr(Y_{11k} = 1, Y_{12k} = 1) = \exp\{\xi_1 + 2\alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^T + \lambda_1^P + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP}\}$$

c.) *Finalmente, devem ser incluídos nas expressões o termo de dependência, dado por:*

$$se \begin{cases} \rho_{1k}, & se Y_{11k} = Y_{12k} \\ -\rho_{1k}, & se Y_{11k} \neq Y_{12k} \end{cases}$$

As expressões passam a ser:

$$Pr(Y_{11k} = 0, Y_{12k} = 0) = \exp\{\xi_1 + \rho_{1k}\}$$

$$Pr(Y_{11k} = 0, Y_{12k} = 1) = \exp\{\xi_1 + \alpha + \lambda_2^T + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP} - \rho_{1k}\}$$

$$Pr(Y_{11k} = 1, Y_{12k} = 0) = \exp\{\xi_1 + \alpha + \lambda_1^T + \lambda_1^P - \rho_{1k}\}$$

$$Pr(Y_{11k} = 1, Y_{12k} = 1) = \exp\{\xi_1 + \alpha + \lambda_1^T + \lambda_2^T + \lambda_1^P + \lambda_2^P + \lambda_1^{TP} + \rho_{1k}\}$$

O propósito da inclusão do termo de dependência *intra unidade experimental* é demonstrar que existe um desvio da média geral (α), caracterizando o efeito fixo da k -ésima unidade experimental do i -ésimo grupo, fazendo com que apareça o “parâmetro de perturbação”: $\alpha_{ik} = \alpha \pm \rho_{ik}$ (“nuisance”).

2.6. Análise do Delineamento

A análise do delineamento “*Cross-Over*” 2×2 de resposta binária é baseada em métodos comuns de tabela de contingência. Os testes descritos baseiam-se na estrutura elaborada por GART (1969) e são empregados em situações bem específicas, citadas no decorrer deste texto, conforme pode-se ver na exposição que se segue.

2.6.1. Teste de McNemar

Os tratamentos são aplicados aos grupos, no primeiro período, obtendo-se a resposta binária Y_{i1k} . Numa segunda etapa (*período*), o outro tratamento é aplicado, obtendo a resposta Y_{i2k} . O par (Y_{i1k}, Y_{i2k}) pode assumir quatro combinações de resultados: $(0, 0)$, $(1, 0)$, $(0, 1)$ ou $(1, 1)$.

O teste de McNemar é conhecido como “*análise de preferência*”, por considerar somente aqueles pares de resultados que apresentam “*preferência*” pelo tratamento **A** ou pelo **B**: (1,0) e (0,1). Os pares iguais, (0,0) e (1,1), não contribuem com informações comparativas, por não haver mudanças de opinião (DUNSMORE, 1981).

As suposições do teste de McNemar^(b), citadas por CAMPOS (1983), são:

- cada elemento é tomado como seu próprio controle (Y_{i1k}, Y_{i2k});
- cada um dos pares (Y_{i1k}, Y_{i2k}) são mutuamente exclusivos;
- a escala de medida é ao menos nominal.

Há a restrição de se empregar o método quando não houver diferenças nos efeitos de *interação tratamento*×*período* ($\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}$) e nos de *períodos* ($\lambda_1^P = \lambda_2^P$). Se houver diferenças entre algum desses efeitos, o emprego do teste de McNemar será inapropriado para avaliar os resultados (JONES & KENWARD, 1989). Deve haver, também, a aleatorização das unidades experimentais nos grupos **I** e **II**.

O método considera o número total ($n_p = n_{.2} + n_{.3}$) de unidades experimentais, que possuem alguma “*preferência*”. Obtém-se o número de “*respostas favoráveis*” ($n_A = n_{13} + n_{22}$ ou $n_B = n_{12} + n_{23}$), da Tabela 6, que resulta na expressão:

$$\hat{\pi} = \hat{\pi}_A = \frac{n_A}{n_p} \quad \text{ou} \quad \hat{\pi} = \hat{\pi}_B = \frac{n_B}{n_p}$$

O teste estatístico consiste em verificar a existência de evidências da igualdade $\pi_A = \pi_B$, ou se $\pi = 1/2$, considerando que a distribuição em questão é a

^(b) McNEMAR, Q. Note on Sampling Error of the Difference between Correlated Proportions Percentages. *Psychometrika* 12:153-7, 1947.

binomial: $N_A \sim B(n_p; 1/2)$. O resultado, n_A (por exemplo), é avaliado, na realidade, pelo teste binomial unilateral (CAMPOS, 1983).

A hipótese nula testada é $\{H_0 : \pi_A = 1/2 \mid [\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}] \cap [\lambda_1^P = \lambda_2^P]\}$, que será rejeitada no caso de $n_A > n_\alpha$ ou se $n_A < n_{1-\alpha}$, sendo que $Pr(N_A > n_\alpha) = \alpha$ (JONES & KENWARD, 1989; SENN, 1993; PRESCOTT, 1981)

Em grandes amostras, pode-se utilizar a distribuição χ^2 , para se obter uma aproximação probabilística do teste de McNemar. Sabidamente, à medida que o tamanho amostral cresce, aparecem problemas de ordem computacional que inviabilizam cálculos de combinações. Então, por convergência em probabilidade (MOOD *et al.*, 1974), obtém-se:

$$\frac{\{n_A - E(n_A)\}^2}{var(n_A)} \xrightarrow{P} \chi_1^2$$

sendo que, $E(\widehat{n_A}) = n_p \hat{\pi}_A$ e $var(\widehat{n_A}) = n_p \hat{\pi}_A (1 - \hat{\pi}_A)$

2.6.2. Teste de Mainland-Gart

Na falta de evidências de que $\lambda_1^P = \lambda_2^P$, recomenda-se utilizar o teste de Mainland-Gart, que *não* requer a aleatorização das unidades experimentais nos grupos (I e II).

O teste de Mainland-Gart também é considerado uma “*análise de preferência*”, pois, à semelhança com o de McNemar, somente utiliza as respostas (1,0) e (0,1), para verificar diferenças de tratamentos.

Este teste utiliza a *razão das chances* (“*odds ratio*”) como estatística, comparando as chances (“*odds*”) dos grupos AB e BA. As chances em cada grupo, revelam a diferença de efeito em favor do par de respostas (1,0) em relação ao par (0,1): π_{i3}/π_{i2} . Para o grupo I, cuja ordem de aplicação de tratamentos é AB, as chances indicam uma proporção de efeitos entre o tratamento A em

relação ao **B**: π_{13}/π_{12} . No grupo II, que apresenta a ordem de aplicação de tratamentos **BA**, a proporção de efeitos se estabelecem do tratamento **B** em relação ao **A**: π_{23}/π_{22} . Entretanto, quando se faz a *razão das chances* (“*odds ratio*”), se estabelece uma proporção entre os efeitos do tratamento **A**, em ambos os grupos, em relação ao **B**, conforme segue:

$$\psi = \frac{\frac{\text{efeito de A (grupo I)}}{\text{efeito de B (grupo I)}}}{\frac{\text{efeito de B (grupo II)}}{\text{efeito de A (grupo II)}}} = \frac{\text{ef. de A (grupo I)} * \text{ef. de A (grupo II)}}{\text{ef. de B (grupo I)} * \text{ef. de B (grupo II)}}$$

Assim, a *razão das chances* verifica a diferença de efeito de tratamentos, considerando ambos os grupos.

A expressão da estatística deste teste ($\hat{\psi}_T$) é dada por,

$$\hat{\psi}_T = \frac{\hat{\pi}_{12}\hat{\pi}_{23}}{\hat{\pi}_{13}\hat{\pi}_{22}} = \frac{n_{12}n_{23}}{n_{13}n_{22}}$$

A hipótese nula testada é $\{H_0 : \psi_T = 1 \mid [\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}]\}$. Utiliza-se o intervalo de confiança de $\ln(\psi_T)$, para realizar o teste, rejeitando a hipótese nula se $0 \in [\ln(\hat{\psi}_T) \pm z_\alpha \sigma_{(\ln \psi)}]$. A definição do intervalo de confiança é apresentada na fórmula (12).

2.6.3. Teste Exato de FISHER

O teste exato de Fisher é indicado para os casos em que ocorreram número de contagem “*muito pequeno*” – menor que cinco em alguma célula (EVERITT, 1977), inviabilizando a aproximação da distribuição χ^2 . Há, também, situações em que o valor observado é zero, resultando na *razão das chances* (“*odds ratio*”) nula ou indefinida. Nestas circunstâncias, o teste exato de Fisher é

recomendado, porque se baseia na distribuição de probabilidade hipergeométrica, tendo os totais marginais fixados em cada grupo ($n_{i.}$) (FREEMAN, 1987), sendo, então, denominado de teste “*condicional de homogeneidade*”.

O teste de Fisher se baseia no cálculo da probabilidade do arranjo dos resultados da tabela obtida. Considera-se o número de “*respostas favoráveis*” a um dos tratamentos (m), definindo o tamanho da amostra dos dois grupos, que são utilizadas para estabelecer o total de eventos possíveis, em $n_1 + n_2$ observações. Também se considera a independência dos grupo (I e II), que, com os respectivos totais marginais ($n_{i.}$), permitem obter o número total de arranjos amostrais possíveis, levando em conta os totais de respostas em cada grupo (w e $k - w$). O termo geral do teste é dado por:

$$Pr(W = w) = \frac{\binom{n_1.}{w} \binom{n_2.}{m - w}}{\binom{n_1. + n_2.}{m}}$$

onde,

n_1, n_2 : número de amostras de **AB** e de **BA**, respectivamente, que apresentam “*preferência*”;

m : número total de “*preferências*” por um dos tratamentos;

w : freq. observada de “*preferências*” em um dos grupos

A hipótese testada é verificar se o arranjo obtido pode ser considerado “*evento raro*” (probabilidade pequena) e, por isso, considerado significativo, sugerindo que os resultados não ocorreram por acaso. Como a “*resposta favorável*” adotada é o número de “*preferências*” por um dos tratamentos, **A** ou **B**, o teste verifica a existência de diferença de efeito de tratamentos (JONES & KENWARD, 1989).

2.6.4. Testes Não-Condicionais

Como foi expresso em (2.6.1.), a distribuição χ^2 pode ser usada, para aproximar o resultado do teste de McNemar. Em essência, o que ocorre, verdadeiramente, é o emprego de uma distribuição de probabilidade de variável contínua (χ^2) como aproximação de uma distribuição de probabilidade discreta (multinomial), das frequências observadas (EVERITT, 1977).

Para um tamanho de amostra (n), a medida que $n \rightarrow \infty$, a frequência esperada tende a $m_{ij} = n_i \pi_{ij}$. Então, os resultados assintóticos fazem com que a distribuição multinomial se aproxime de uma distribuição normal multivariada, sugerindo o emprego da distribuição χ^2 (AGRESTI, 1990).

À semelhança dos testes anteriores, os testes não-condicionais só podem ser usados quando não houver diferença entre períodos ($\lambda_1^P = \lambda_2^P$), apresentando somente um grau de liberdade, que é utilizado na estimativa de efeito de tratamentos.

Testes não-condicionais, como o de Pearson (X^2) e o de verossimilhança (G^2), podem ser empregados, realizando uma “*análise de preferência*”, cujas expressões são dadas por:

$$X^2 = \frac{(n_{12} \ n_{23} - n_{22} \ n_{13})^2 m_{\cdot}}{n_{\cdot 2} \ n_{\cdot 3} \ m_1 \ m_2}$$

$$G^2 = 2 \sum_{i=1}^2 \sum_{j=2}^3 n_{ij} \log \left(\frac{n_{ij} m_{\cdot}}{n_{\cdot j} m_i} \right)$$

onde $m_1 = n_{12} + n_{13}$, $m_2 = n_{22} + n_{23}$ e $m_{\cdot} = m_1 + m_2$

Os resultados obtidos com o *teste de Pearson* e com o *teste de verossimilhança* são muito parecidos e não são boas aproximações do *teste exato*

de Fisher (*teste condicional*), quando o tamanho da amostra for pequeno. Então, no caso de pequenas amostras, recomenda-se o teste não-condicional corrigido de Yates, que propicia uma melhor aproximação da distribuição χ^2 . A expressão do χ^2 de Yates é dada por:

$$X_Y^2 = \frac{(|n_{12} \ n_{23} - n_{22} \ n_{13}| - \frac{1}{2}m.)^2}{n_{.2} \ n_{.3} \ m_1 \ m_2} m.$$

(JONES & KENWARD, 1989)

Os três testes não-condicionais verificam a hipótese nula de igualdade de “preferência” de tratamentos. Usualmente, os testes de X^2 , G^2 e X_Y^2 verificam a associação entre variáveis. Entretanto, no caso do delineamento “*Cross-Over*” 2×2 , eles revelam a existência de alguma relação de dependência entre tratamentos e grupos, implicando na diferença de tratamentos.

As estimativas dos testes descritos (X^2 , G^2 e X_Y^2) devem ser comparadas com a distribuição χ_1^2 . Resultados significativos implicam na rejeição da hipótese de igualdade de tratamentos ($\lambda_1^T = \lambda_2^T$), na ausência de efeito de períodos ($\lambda_1^P = \lambda_2^P$) e da interação ($\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}$).

A escolha entre *testes condicionais* (*exato de Fisher*) e *não-condicionais* (X^2 , G^2 e X_Y^2) dependem da apreciação da diferença de tratamentos.

2.6.5. Teste de Prescott

Os testes descritos anteriormente dependem da ausência de efeito de períodos ($\lambda_1^P = \lambda_2^P$) ou de ordem de aplicação de tratamentos (**AB** ou **BA**).

Entretanto, na presença desse(s) efeito(s), o teste de Prescott é uma alternativa para o teste da diferença de efeito de tratamentos.

O teste considera todos os pares de resultados possíveis, conforme apresentado na tabela 9.

TABELA 9: *Esquema da tabela utilizada pelo teste PRESCOTT, onde são agrupados os pares de respostas binárias iguais*

GRUPOS	-1 (0,1)	0 iguais*	+1 (1,0)	Total Marginal
AB	n_{12}	$n_{11} + n_{14}$	n_{13}	$n_{1.}$
BA	n_{22}	$n_{21} + n_{24}$	n_{23}	$n_{2.}$
Tot. Marg.	$n_{.2}$	$n_{.1} + n_{.4}$	$n_{.3}$	$n_{..}$

*iguais: (1,1) e (0,0)

Ao contrário do teste de Mainland-Gart, o teste de Prescott requer a aleatorização das unidades experimentais nos grupos I e II (PRESCOTT, 1981; JONES & KENWARD, 1989). A presença de aleatorização faz com que o resultado esperado do teste de Prescott seja mais sensível do que o de Mainland-Gart, devido às informações adicionais provenientes das unidades sem “preferência”: (0,0) e (1,1).

Semelhante ao teste *t-Student*, utilizado na análise de variáveis contínuas, o teste de Prescott considera as diferenças: $d = y_1 - y_2$, sendo que $d \in \{-1, 0, 1\}$. A análise dos dados se restringe aos métodos empregados para tabelas de contingência 2×3 , para variáveis ordinais $(-1, 0, +1)$, caracterizando um “teste de tendência” (JONES & KENWARD, 1989), ao invés de se empregar o teste *t-Student*, que é inadequado para variáveis com distribuição discreta (PRESCOTT, 1981).

PRESCOTT (1981) estruturou um método paramétrico, determinando sua distribuição particular – “*distribution free*” (JONES & KENWARD, 1989; SENN, 1993), que é obtida pela permutação de $n_{..}$ unidades experimentais em 2 grupos, de tamanho $n_{.1}$ e $n_{.2}$. Então, definindo-se $T = n_{13} - n_{12}$, tem-se:

$$E(T) = \frac{n_{1.} (n_{.3} - n_{.2})}{n_{..}}$$

$$var(T) = \frac{n_{1.} n_{2.} \left\{ (n_{.3} + n_{.2}) - \frac{(n_{.3} - n_{.2})^2}{n_{..}} \right\}}{n_{..} (n_{..} - 1)}$$

$$z = \frac{|T - E(T)| - 1/2}{\sqrt{var(T)}}$$

A distribuição assintótica de Z é a normal, cujo teste verifica a hipótese nula $\{H_0 : T = 0\}$, que representa a ausência de efeito de tratamentos. A hipótese nula é rejeitada se $|z| > z_{\alpha/2}$, onde $z_{\alpha/2}$ é o valor da distribuição normal padronizada, cuja área unilateral corresponde ao nível $\alpha/2$ de significância.

Para o caso de pequenas amostras, utiliza-se o cálculo exato de α , usando a mesma hipótese nula citada anteriormente. Esta expressão é considerada condicional, porque é definida sobre os totais marginais, fixados *a priori* e é dada por:

$$\alpha_p = \frac{\sum_{i=t}^{n_{.3}} \sum_{j=0}^{i-t} \binom{n_{.3}}{i} \binom{n_{.1} + n_{.4}}{n_{1.} - i - j} \binom{n_{.2}}{j}}{\binom{n_{..}}{n_{1.}}}$$

O teste de associação (χ^2_2) pode ser utilizado, considerando a tabela de contingência 2×3 . Os dois graus de liberdade podem ser decompostos em: *um grau de liberdade* corresponde ao teste de Prescott, que compara os

tratamentos; e o *outro*, que é um termo de dependência entre as respostas Y_1 e Y_2 , na mesma unidade experimental. Este último pode ser considerado desprezível, quando houver aleatorização, não contribuindo significativamente para o resultado do teste de associação (JONES & KENWARD, 1989), sendo, então, testado o efeito da diferença de tratamentos.

2.6.6. Teste para Interação Tratamento×Período

Até aqui, os teste descritos dependem da não existência de efeito da *interação tratamento×período* ($\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}$), em qualquer tipo de forma. A sua presença, nos testes descritos, provoca o aparecimento de *viés* (“*bias*”) na estimação de parâmetros e, por conseguinte, altera o resultado do teste estatístico.

Semelhante ao caso de variáveis aleatórias contínuas, há um teste para a verificar este efeito, proposto por HILLS & ARMITAGE (1979), mas que não distingue suas origens: “*Carry-Over*” e/ou *interação* propriamente dita. Além disto, o teste para *interação* não é muito sensível (JONES & KENWARD, 1989).

O teste utiliza as informações provenientes dos pares de resultados iguais, sem “*preferência*”: (1,1) e (0,0). Em se tratando de variáveis binárias, pode-se utilizar a *razão das chances* (“*odds ratio*”) — ψ_φ . Espera-se, em caso de igualdade, que o valor de ψ_φ seja igual a um. A estatística do teste é definida por:

$$\psi_\varphi = \frac{n_{11}n_{24}}{n_{14}n_{21}}$$

A hipótese nula a ser testada é $\{\psi_\varphi = 1\}$, que representa $\lambda_1^{TP} = \lambda_2^{TP}$, sendo verificada pela estatística $\ln(\psi_\varphi)$. Rejeita-se a hipótese nula no caso do valor *zero* estar incluído no intervalo de confiança de $\ln(\psi_\varphi)$, conforme definido na fórmula (12).

2.6.7. Teste Usando o Primeiro Período

Este, na verdade, não é um teste apropriado para delineamentos “*Cross-Over*” 2×2 , pois utiliza a informação referente ao primeiro período somente. Pode-se considerá-lo como sendo a última alternativa analítica, quando houver fortes evidências de existência de efeito da *interação tratamento* $\times$ *período*.

Pelo fato de não usar as informações *intra unidades experimentais*, o teste não tem a mesma eficiência, não apresentando, então, as vantagens do delineamento “*Cross-Over*”. Ele baseia-se num reagrupamento das informações da tabela de contingência, conforme apresentado na Tabela 10.

TABELA 10: *Representação esquemática dos dados utilizados no teste de tratamentos, considerando o primeiro período*

Preferência por A	Preferência por B
$n_{11} + n_{12}$	$n_{13} + n_{14}$
$n_{21} + n_{22}$	$n_{23} + n_{24}$

A estatística do teste é a *razão das chances*, aplicada sobre os dados da tabela 10, dada por:

$$\psi_{tpp} = \frac{(n_{11} + n_{12})(n_{23} + n_{24})}{(n_{13} + n_{14})(n_{21} + n_{22})}$$

A hipótese nula deste teste é dada por: $\{H_0 : \psi_{tpp} = 1\}$. Ela será rejeitada no caso do valor *zero* não estar incluído no intervalo de confiança de $\ln(\psi_{tpp})$, conforme exposto na fórmula (12), determinando a existência de evidências estatísticas em favor da diferença entre tratamentos.

3. METODOLOGIA

Em estudos de desempenho de testes estatísticos, apenas o parâmetro definido pela hipótese nula é conhecido, o que permite obter a *probabilidade de erro tipo I* (*sensibilidade do teste*). Esta é a característica de um teste de hipótese composto, que dificulta a obtenção da *probabilidade de erro tipo II* (*especificidade do teste*) e, por conseguinte, do *poder do teste*. O método de Monte Carlo é usado para contornar essa dificuldade. Ele se baseia em simulações de amostras, segundo distribuições previamente estruturadas, que são analisadas pelos testes estatísticos estudados, considerando a hipótese nula estabelecida. Os resultados destas simulações são avaliadas, com o propósito de se verificarem as ocorrências dos dois tipos de erros, após a conclusão adotada, através dos resultados obtidos pelos testes.

Foram criadas diversas situações paramétricas, empregando valores diferentes para o efeito de *tratamentos* (λ_i^T) e para o da *interação* (λ_{ij}^{TP}). O presente trabalho foi baseado no artigo de PRESCOTT (1981), que gerou mil simulações, com amostras de tamanhos iguais (*cinquenta*), onde variou somente os parâmetros referentes aos efeitos de *tratamentos* e da *interação tratamento $\times$ período*, considerando a ausência de efeito de períodos ($\lambda_j^P = 0$). Os valores paramétricos utilizados pelo autor foram: (0.0, 0.5, 1.0) para o efeito da *interação*

e (0.0, 0.25, 0.5) para *tratamentos*.

No presente trabalho, os mesmos valores paramétricos foram considerados para o efeito da *interação*, sendo que para *tratamentos* foram adotados os valores (0.0, 0.5, 1.0), com tamanhos amostrais diferentes (20, 40 e 60), para se observar o desempenho dos testes em situações de pequenas e de grandes amostras.

Para que as simulações fossem realizadas, desenvolveu-se um *software*, que forneceu as amostras pela geração de “*números pseudo-aleatórios*” (*), analisando-as e obtendo os respectivos valores de nível de significância. Foram utilizados algoritmos de aproximação de funções de distribuição, tanto para variáveis aleatórias contínuas quanto para discretas, para a obtenção destes valores.

3.1. O Método de Monte Carlo

O Método de Monte Carlo é uma técnica que consiste em simular dados através da geração de “*números pseudo-aleatórios*”, por meio de algum algoritmo, que associa uma determinada distribuição de probabilidade. “*Na realidade, tais seqüências não são aleatórias no sentido restrito da palavra mas, para fins práticos, comportam-se como se o fossem*” (DACHS, 1988). Segundo o mesmo autor: “... esse nome (*Monte Carlo*) é usado atualmente com freqüência crescente, para nos referirmos ao uso de técnicas computacionais em que se geram amostras de acordo com determinadas distribuições teóricas conhecidas, visando estudar novos comportamentos de diferentes técnicas estatísticas que poderiam ser

(*) Definição: uma seqüência de números “pseudo-aleatórios” (Q_i) é uma seqüência determinística de números em $[0, 1]$, que têm as mesmas propriedades estatísticas relevantes em uma seqüência de números aleatórios (RIPLEY, 1987). De agora em diante, neste texto, números “pseudo-aleatórios” serão referidos apenas por números aleatórios.

empregadas num dado problema.”

As situações paramétricas criadas envolveram a geração de amostras com efeitos diferentes para *tratamentos* ($\lambda_i^T = 0.0, 0.5$ e 1.0) e para a *interação* ($\lambda_{ij}^{TP} = 0.0, 0.5$ e 1.0), combinando-os para obter as amostras simuladas. Não se considerou efeito de *períodos* ($\lambda_j^P = 0$), porque a maioria dos testes considerados pressupõe a ausência de tal efeito.

Os parâmetros das distribuições multinomiais ($\pi_{i1}, \pi_{i2}, \pi_{i3}$ e π_{i4}) foram obtidos pela solução do sistema de equações, cujas expressões são os estimadores dos efeitos, conforme descrito nas fórmulas (9), (10) e (11), do item 2.4. deste texto, que são dadas por:

$$\begin{cases} \frac{\pi_{i1}\pi_{i4}}{\pi_{i2}\pi_{i3}} = \exp\{2\lambda_{ij}^{TP}\} \\ \frac{\pi_{i1}\pi_{i2}}{\pi_{i3}\pi_{i4}} = \exp\{4\lambda_j^P\} \\ \frac{\pi_{i1}\pi_{i3}}{\pi_{i2}\pi_{i4}} = \exp\{4\lambda_i^T\} \\ \pi_{i1} + \pi_{i2} + \pi_{i3} + \pi_{i4} = 1 \end{cases}$$

A solução encontrada para este sistema de equações é:

$$\begin{aligned} \pi_{i4} &= \frac{1}{\exp\{2\lambda_i^T - 2\lambda_j^P\} + \exp\{2\lambda_i^T - \lambda_{ij}^{TP}\} + \exp\{2\lambda_j^P - 2\lambda_{ij}^{TP}\} + 1} \\ \pi_{i3} &= \exp\{2\lambda_j^P - \lambda_{ij}^{TP}\} \pi_{i4} \\ \pi_{i2} &= \exp\{2\lambda_i^T - \lambda_{ij}^{TP}\} \pi_{i4} \\ \pi_{i1} &= \exp\{2\lambda_{ij}^{TP}\} \frac{\pi_{i2}\pi_{i3}}{\pi_{i4}} \end{aligned}$$

Substituindo-se os parâmetros λ_i^T e λ^{TP} por $\{0.0; 0.5; 1.0\}$ e λ_j^P por zero, obtém-se os valores que definem as distribuições multinomiais, que quando combinados fornecem nove tipos de amostras simuladas, conforme mostra a Tabela 11.

TABELA 11: *Parâmetros (π_{ij}) utilizados no Método de Monte Carlo, para gerar as simulações do delimitamento "Cross-Over"*

λ_{ij}^{TP}	λ_i^T	π_{11}	π_{12}	π_{21}	π_{22}
0.0	0.0	0.250	0.250	0.250	0.250
	0.5	0.443	0.443	0.060	0.060
	1.0	0.366	0.366	0.134	0.134
0.5	0.0	0.312	0.189	0.189	0.311
	0.5	0.550	0.333	0.045	0.074
	1.0	0.458	0.276	0.102	0.167
1.0	0.0	0.366	0.134	0.134	0.366
	0.5	0.643	0.236	0.032	0.087
	1.0	0.532	0.197	0.072	0.197

* $\lambda_j^P = 0$ – sem efeito de períodos

Tomando esses valores como parâmetros das distribuições multinomiais, de um dos grupos experimentais, consideraram-se amostras de tamanho diferentes ($n_i = 20, 40$ e 60), que determinaram as frequências absolutas impostas às simulações, que constam da Tabela 17 no APÊNDICE A.

Após a inserção dos parâmetros da simulação, as amostras foram obtidas em duas etapas: *primeiro*, a geração de uma seqüência de números aleatórios com distribuição uniforme entre $[0;1]$ e, *segundo*, a transformação na distribuição multinomial, através do *algoritmo de busca sequencial* (ATKINSON, 1979).

Nesta seqüência de eventos, números aleatórios com distribuição uniforme no intervalo $[0;1]$ foram gerados pelo método congruencial misto (**) (DACHS, 1988; HILLIE & LIEBERMAN, 1988; RIPLEY, 1987). Este método

(**) O primeiro método conhecido foi o do "meio do quadrado", proposto por John von Neumann (1949). O método tem a desvantagem de convergir rapidamente para zero ou para ciclos curtos, como citado por DACHS (1988). Atualmente, com a informática, pode-se utilizar outro método, chamado de "shift-register", que manipula diretamente os "bits" de um "byte" da memória.

consiste em aplicar uma função linear a um número “semente” — $y^{(0)}$ — e posterior divisão por m (inteiro). O restante dessa divisão, que pertence a $[0, 1)$, é considerado como o valor gerado entre $[0, m - 1]$. A expressão do método congruencial misto é:

$$y^{(k+1)} = ay^{(k)} + b \pmod{m}$$

onde $y^{(k+1)} = \{0, 1, 2, \dots, m - 1\}$. No caso de simulações em ambiente computacional, recomenda-se $m = 2^b$, onde b é o número de “bits” com que o “chip” do computador opera. Exemplificando, tem-se $m = 2^{16} = 65536$, para o PC IBM-AT (HILLIE & LIEBERMAN, 1988). A sequência é definida pelo número “semente” — $y^{(0)}$.

A transformação desses números com distribuição uniforme em multinomial não é imediata como nas distribuições contínuas, que usam a transformação de Box-Müller (RIPLEY, 1987). Existem vários algoritmos que efetuam esta transformação, dentre eles o método de “busca seqüencial” (“*sequential search algorithm*”), que é o mais simples (ATKINSON, 1979). O algoritmo consiste em subdividir o intervalo $[0, 1]$, em segmentos correspondentes às proporções das respostas $(0, 0)$, $(1, 0)$, $(0, 1)$ e $(1, 1)$ (ATKINSON, 1979; DACHS, 1988). Então, a distribuição multinomial é definida pela contagem dos números aleatórios, que pertençam aos subintervalos definidos em $[0; m - 1]$.

Foram geradas mil amostras para cada situação paramétrica, analisadas estatisticamente pelos testes descritos no item 2.6., através de um *software* (**simxover**). Este programa calculou as probabilidades de *erro tipo I* (*nível de significância*) dos resultados dos testes estatísticos, cujos algoritmos são expostos no item 3.2..

Os testes usados na análise de delineamento “*Cross-Over*” 2×2 , de respostas binárias, são específicos para situações em que haja, ou não, efeito da *interação* e/ou efeito de *período*. A maioria dos testes não devem ser aplicados

àquelas situações em que haja evidências de efeito da *interação*. Alguns autores não consideram o efeito de *períodos*, em contraposição a outros que requerem a sua ausência. Há, também, o problema do tamanho da amostra e de aleatorização. Então, o emprego de um determinado teste, para solucionar resultados da prática, deve satisfazer aos requisitos, que estão apresentados na Tabela 12.

TABELA 12: *Relação dos testes estatísticos utilizados na análise de delineamentos "Cross-Over" 2×2 , onde constam a hipótese nula, o teste e as restrições*

Métodos*	H_0	Rejeitar H_0 se	Restrição**
(1)	$\psi_\varphi = 1$	$ \ln(\psi_\varphi) < z_{\alpha/2}$	(e)
(2)	$\psi_{tpp} = 1$	$ \ln(\psi_{tpp}) < z_{\alpha/2}$	(e)
(3)	$\pi_A = 1/2$	$n_A < n_\alpha \quad \text{ou} \quad n_A > n_{1-\alpha}$	(abc)
(4)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$\chi_1^2 > \chi_{1,\alpha}^2$	(abc)
(5)	$\psi_T = 1$	$ \ln(\psi_T) < z_{\alpha/2}$	(c)
(6)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$X^2 > \chi_{1,\alpha}^2$	(bc)
(7)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$G^2 > \chi_{1,\alpha}^2$	(bc)
(8)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$X_Y^2 > \chi_{1,\alpha}^2$	(bcd)
(9)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$Pr(W = w) < \alpha$	(bd)
(10)	$T = 0$	$ z_T < z_{\alpha/2}$	(a)
(11)	$\lambda_1^T = \lambda_2^T$	$\alpha_p < \alpha/2$	(ad)

(*) (1) - teste da interação; (2) - teste usando o primeiro período; (3) - teste de McNemar; (4) - aproximação de χ^2 de McNemar; (5) - teste de Mainland-Gart; (6) - teste X^2 de Pearson; (7) - teste G^2 de verossimilhança; (8) - teste com correção de Yates; (9) - teste exato de Fischer; (10) - teste de Prescott; (11) - teste de Prescott para pequenas amostras

(**) (a) - aleatorização, (b) - sem efeito de período, (c) - sem efeito da interação, (d) - pequenas amostras, (e) - nada relatado

Apesar do *teste de períodos* não ter sido abordado diretamente, recomenda-se o uso da fórmula (10).

3.2. Programação do Computador

Como parte dos objetivos desta dissertação, criou-se um “*software*” para atender às demandas computacionais daqueles que utilizam o delineamento “*Cross-Over*”, na prática de pesquisa, que possibilite a execução dos cálculos dos testes descritos. Denominou-se de **xover** (leia-se *cross-over*) ao programa que analisa dados provenientes deste tipo de delineamento. Entretanto, no caso das simulações, foi necessário criar outro programa, que gerasse amostras simuladas e que as analisasse com o mesmo algoritmo estabelecido para o **xover**. Ao programa simulador deu-se o nome de **simxover**.

3.2.1. Software: XOVER

Criou-se um algoritmo computacional para que os cálculos estatísticos fossem realizados, resultando em um *software* de finalidade específica, que é oferecer aos pesquisadores usuário deste tipo de delineamento um instrumento auxiliar. O usuário insere dados e a máquina os processa, produzindo as análises estatísticas de experimentos.

Os cálculos das probabilidades de “*erro tipo I*” de cada teste foram realizados por algoritmos computacionais, específicos para o cálculo de aprox-

imações de integrais de funções de distribuições contínuas (*normal e χ^2*). Utilizou-se o algoritmo de MORAN (1980) ^(c), citado por DACHS (1988), que possibilita uma “*boa aproximação*”, no caso de distribuição normal. “*Segundo o autor pode-se obter, para $|z| < z$, até nove dígitos corretos com esta aproximação,...*”. Ela é obtida pela soma parcial da série :

$$\frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^z \exp\left\{-\frac{z^2}{2}\right\} dz \approx 0,5 + \sum_{k=0}^{12} \frac{\sin\left\{\frac{1}{3z(k+1)}\right\} \exp\left\{\frac{1}{9(k+1)^2}\right\}}{2\pi(k+1)}$$

O cálculo de área da distribuição $\chi^2_{(k)}$ foi feito pela aproximação dada pelo método de LAU ^(d), citado por DACHS (1988), que é indicado para funções com menos de 10 graus de liberdade.

As distribuições de variáveis aleatórias discretas, como a hipergeométrica e a binomial, nos testes condicionais de de McNemar, respectivamente, utilizaram a aproximação de Stirling (LINDGREN, 1979), quando se deparavam com “*tamanhos de amostras grandes*”, pela expressão:

$$n! \approx \sqrt{2\pi n}^{n+1/2} \exp\{-n\}$$

Tais cálculos eram processados somente para $n > 60$, no caso da binomial, e $n < 100$ no caso de testes condicionais, devido às limitações computacionais. Para o teste binomial, com tamanho amostral $n > 60$, empregou-se a aproximação normal, dado que $\pi = 1/2$ no teste de McNemar.

^(c) MORAN, P.A.P. Calculation of the Normal Distribution Function. **Biometrika** 67: 675-6, 1980.

^(d) LAU, C.L. Algorithm 147. A Simple Series for the Incomplete Gamma Integral. **Appl. Stat. (JRSS-C)**, 29:113-4, 1980.

O manuseio do programa é simples; ele não requer conhecimento prévio de informática, nem treinamentos especializados. Tudo o que se necessita é indicado na tela de entrada de informações.

O software consiste de uma tela de entrada de dados, que requisita a digitação dos dados em campos indicados. O usuário deve mover-se livremente pelos campos, através das teclas de movimentação ($\leftarrow \uparrow \downarrow \rightarrow$) e **ENTER**. Após completá-los, pode-se, teclando **F6**, executar os testes ou abortar o procedimento, através da tecla **ESC**. As saídas de resultados podem ser enviadas diretamente para a impressora ou para um arquivo denominado **xover.log**, que é gerado no padrão ASCII (*texto não-documento*). A seleção do destino dos resultados é feita teclando **ESPAÇO** na tela de entrada.

A linguagem de programação utilizada no desenvolvimento do *software* foi o **Turbo PASCAL** (versão 5.0), considerando-se as técnicas de programação recomendadas pela Borland International (1988) e pela literatura disponível (NORTON, 1985; BRIEN, 1989; GRILLO, 1989).

Todos os passos de programação estão apresentados no **APÊNDICE B**, para que possa ser transcrito e compilado por aquele usuário de informática e de delineamento “*Cross-Over*” 2×2 de respostas binárias.

3.2.2. Software: SIMXOVER

Um outro programa (**simxover.exe**, **APÊNDICE C**) foi desenvolvido, para que as simulações, as análises estatísticas e os cálculos das probabilidade de *erro tipo I* fossem viabilizados. Ele também foi criado em linguagem **Turbo PASCAL** e é de uso específico de pesquisadores da área de Estatística,

por realizar simulações do delineamento “*Cross-Over*” 2×2 de respostas binárias.

O programa consiste, basicamente, das informações referentes às simulações por digitação. Aparece no monitor do usuário uma tela de entrada, onde os campos devem ser digitados com os parâmetros das simulações. As informações requisitadas são:

- *parâmetros das distribuições multinomiais*: correspondente aos valores inteiros (n_{ij});
- *a, b, semente (1) e semente(2)*: que são referentes à geração de números aleatórios pelo método congruencial misto, sendo que cada semente é utilizada por distribuições diferentes;
- *acrécimo de a e b*: que modificam o modelo linear congruencial à medida que novas simulações são realizadas, com o intuito de evitar *ciclos* nas seqüências aleatórias;
- *arquivo*: onde os resultados dos níveis de significância são armazenados, com padrão ASCII (*texto não-documento*).

O programa sugere os valores de *a, b, semente (1), semente (2), acréscimo de a, acréscimo de b* e o *número de simulações*. No entanto, todos esses campos podem ser alterados pelo usuário, através das teclas de movimentação ($\leftarrow \uparrow \downarrow \rightarrow$) e **ENTER**. Após completar os campos, de acordo com as características da simulação, pode-se iniciar a etapa de simulações com **F6** ou abortar o procedimento com a tecla **ESC**.

Ao final das simulações, o programa retorna à tela de entrada no monitor, tendo armazenado os valores dos níveis de significância dos testes no arquivo determinado.

3.3. Os Erros Tipo I e II

Nas simulações realizadas, a probabilidade *erro tipo I* (*sensibilidade*) foi estimada pelo *percentual (%) de resultados menores que 0.05*, nas situações em que o valor paramétrico era *zero*. Por outro lado, a probabilidade de *erro tipo II* (*especificidade*) foi estimada pelo *complementar do percentual (%) de resultados menores que 0.05*, para os casos em que o valor paramétrico não era *zero* (*0.5 e 1.0*).

As estimativas de *sensibilidade* e de *especificidade* foram obtidas após a geração e análise das mil amostras, dentro de cada situação paramétrica criada. Todos os resultados dos níveis de significância foram arquivados separadamente, de forma que fossem avaliados descritivamente.

4. RESULTADOS & DISCUSSÃO

Através do *software* (**simxover**) realizaram-se as análises das mil simulações, em todas as situações paramétricas consideradas. Foram 27.000 amostras geradas ao todo, em que o programa calculou os níveis de significância dos onze testes utilizados. Este fato valida o algoritmo computacional criado, que foi adotado tanto para o programa **simxover**, quanto para o **xover**. Então, pode-se recomendar o uso desses programas, que devem ser empregados de acordo com as finalidades específicas, tendo passado por um período de supervisão. O desempenho observado foi satisfatório.

No que se refere aos resultados das simulações, a Tabela 12 mostra os percentuais de amostras que apresentaram resultados (α) menores que 0.05. Através deles, obtiveram-se as estimativas de *sensibilidade* (*erro tipo I*) e de *especificidade* (*erro tipo II*) dos onze testes.

TABELA 13: Valores absolutos de amostras simuladas com resultados menores que 0.05.

λ^{TP}	λ^T	n_i	TESTES *										
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
0,0	0,0	20	90	106	122	62	96	104	74	20	39	71	231
		40	97	86	99	53	89	65	58	24	63	71	245
		60	60	57	88	41	93	49	44	19	106	64	242
	0,5	20	457	806	479	437	458	534	463	279	39	471	509
		40	936	999	927	905	942	913	908	842	52	925	753
		60	967	1000	978	968	983	968	964	919	71	978	825
	1,0	20	401	789	989	988	412	992	987	950	3	988	847
		40	762	969	1000	1000	756	1000	1000	1000	18	1000	953
		60	967	999	1000	1000	973	1000	1000	1000	41	1000	985
0,5	0,0	20	81	106	126	56	74	131	82	19	35	66	232
		40	90	86	104	51	90	68	57	22	61	69	241
		60	76	57	87	37	76	46	39	19	97	56	232
	0,5	20	721	946	572	530	407	650	572	334	21	562	535
		40	951	996	796	751	804	792	756	625	50	787	641
		60	990	1000	931	912	953	923	910	848	58	930	728
	1,0	20	405	789	928	914	377	957	919	751	6	925	727
		40	909	991	998	997	750	999	996	979	23	998	868
		60	976	1000	1000	1000	913	1000	1000	1000	29	1000	950
1,0	0,0	20	97	106	142	59	52	217	103	24	28	70	230
		40	95	86	125	58	96	109	74	11	40	69	231
		60	75	57	94	32	73	49	36	11	41	51	199
	0,5	20	811	946	482	471	120	700	559	219	6	483	494
		40	974	996	638	607	599	665	617	418	36	634	561
		60	1000	1000	861	823	857	851	822	698	40	857	691
	1,0	20	789	928	491	471	126	725	568	203	5	490	493
		40	968	998	833	810	642	852	817	636	30	825	675
		60	998	1000	955	937	892	957	944	861	47	950	762

* (1) - teste da interação; (2) - teste usando o primeiro período; (3) - teste de McNemar; (4) - aproximação de χ^2 de McNemar; (5) - teste de Mainland-Gart; (6) - teste X^2 de Pearson; (7) - teste G^2 de verossimilhança; (8) - teste com correção de Yates; (9) - teste exato de Fischer; (10) - teste de Prescott; (11) - teste de Prescott para pequenas amostras

A Tabela 13 originou as estimativas de *sensibilidade* e de *especificidade*, que são apresentadas na sequência deste texto.

As estimativas de *sensibilidade* do teste da interação são dadas pelos valores percentuais das amostras geradas com parâmetro $\lambda_{ij}^{TP} = 0$, mesmo que λ_i^T varie, conforme mostra a tabela 14. A mesma tabela apresenta as estimativas

função do tamanho da amostra (n_i).

TABELA 14: *Estimativas de sensibilidade dos testes estudados, em função dos efeitos de tratamentos (λ_i^T) e do tamanho da amostra (n_i)*

λ_i^T	n_i	erro tipo I	erro tipo II	
		$\lambda^{TP} = 0$	$\lambda_{ij}^{TP} = 0.5$	$\lambda_{ij}^{TP} = 1.0$
0.0	20	9.0	91.9	90.3
	40	9.7	91.0	90.5
	60	6.0	92.4	92.5
0.5	20	9.7	27.9	18.9
	40	9.5	4.9	2.6
	60	7.5	1.0	0.0
1.0	20	40.1	59.5	21.1
	40	76.2	8.1	3.1
	60	96.7	2.4	0.2

* $\lambda_j^P = 0$ – ausência de efeito de períodos

Observa-se, pela Tabela 14, que a *sensibilidade* do teste da interação diminui, à medida que a magnitude do efeito de tratamentos aumenta. Isto sugere que quanto mais evidente for o efeito de tratamentos, maior será a frequência esperada de *erros tipo I*. Evidentemente, a *probabilidade de erro tipo II* também se altera com esta condição, só que de maneira inversa.

Além disso, para o teste da interação, observou-se que o aumento do efeito da interação parece contribuir para o decréscimo da frequência esperada de *erros tipo II*.

O tamanho da amostra influiu no desempenho dos testes, mas de forma irregular, isto é, decresceu em uns e aumentou em outros. Verifica-se que o aumento amostral de *vinte* para *sessenta* foi suficiente para exemplificar a melhor

aumento amostral de *vinte* para *sessenta* foi suficiente para exemplificar a melhor propriedade de eficiência.

Os demais testes referem-se às comparações de tratamentos. A Tabela 15 apresenta as estimativas de *sensibilidade* destes testes, considerando a ausência de efeito de tratamentos ($\lambda_i^T = 0$), variando somente a magnitude do efeito da *interação*. O conteúdo desta Tabela é dado pelo percentual de amostras que apresentaram resultados dos testes menores que 0.05.

TABELA 15: Estimativas percentuais (%) de sensibilidade dos testes, em função do efeito da interação (λ_{ij}^{TP}) e do tamanho da amostra (n_i), dos testes de tratamentos

λ_{ij}^{TP}	n_i	TESTES DE TRATAMENTOS *									
		(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
0.0	20	10.6	12.2	6.2	9.6	10.4	7.4	2.0	3.9	7.1	23.1
	40	8.6	9.9	5.3	8.9	6.5	5.8	2.4	6.3	7.1	24.5
	60	5.7	8.8	4.1	9.3	4.9	4.4	1.9	10.6	6.4	24.2
0.5	20	10.6	12.6	5.6	7.4	13.1	8.2	1.9	3.5	6.6	23.2
	40	8.6	10.4	5.1	9.0	6.8	5.7	2.2	6.1	6.9	24.1
	60	5.7	8.7	3.7	7.6	4.6	3.9	1.9	9.7	5.6	23.2
1.0	20	10.6	14.2	5.9	5.2	21.7	10.3	2.4	2.8	7.0	23.0
	40	8.6	12.5	5.8	9.6	10.9	7.4	1.1	4.0	6.9	23.1
	60	5.7	9.4	3.2	7.3	4.9	3.6	1.1	4.1	5.1	19.9

* (2) - teste usando o primeiro período; (3) - teste de McNemar; (4)- aproximação de χ^2 de McNemar; (5) - teste de Mainland-Gart; (6) - teste X^2 de Pearson; (7) - teste G^2 de verossimilhança; (8) - teste com correção de Yates; (9) - teste exato de Fischer; (10) - teste de Prescott; (11) - teste de Prescott para pequenas amostras

** ausência de efeitos de tratamentos e de períodos

Esta é a Tabela de maior importância para o presente trabalho, pois apresenta as frequências esperadas de *erro tipo I* dos testes recomendados, possibilitando avaliar o que acontece com esses resultados a medida que o efeito da interação aumenta em magnitude.

tribuição χ^2 , os Não-Condicionais (de Pearson, de Verossimilhança e de Yates) e o de Prescott. Eles apresentaram os melhores desempenhos, em relação à *sensibilidade*, ou seja, mostraram as menores frequências esperadas de *erro tipo I*.

O tamanho da amostra influi nos resultados desses testes, implicando, tudo faz crer, na redução da *probabilidade de erro tipo II*.

A presença do efeito da interação (λ_{ij}^{TP}) influi nos resultados dos testes; o seu crescimento aumenta a *probabilidade de erro tipo I*. Mas, tudo indica que o aumento do tamanho da amostra minimiza as conseqüências da presença de efeito da interação, nesses testes de comparação de tratamentos.

As estimativas *especificidade* destes teste também estão sujeitos aos efeitos de *tratamentos* (λ_i^T), da interação (λ_{ij}^{TP}) e do tamanho da amostra (n_i), conforme apresentado na tabela 16.

TABELA 16: Estimativas percentuais (%) de especificidade dos testes, em função do efeito da interação (λ_{ij}^{TP}) e do tamanho da amostra (n_i), dos testes de tratamentos

λ^{TP}	λ^T	n_i	TESTES DE TRATAMENTOS *									
			(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
0.0	0.5	20	19.4	52.1	56.3	54.2	46.6	53.7	72.1	96.1	52.9	49.1
		40	0.1	7.3	9.5	5.8	8.7	9.2	15.8	94.8	7.5	24.7
		60	0.0	2.2	3.2	1.7	3.2	3.6	8.1	92.9	2.2	17.5
	1.0	20	21.1	1.1	1.2	58.8	0.8	1.3	5.0	99.7	1.2	15.3
		40	3.1	0.0	0.0	24.4	0.0	0.0	0.0	98.2	0.0	4.7
		60	0.1	0.0	0.0	2.7	0.0	0.0	0.0	95.9	0.0	1.5
0.5	0.5	20	5.4	42.8	47.0	59.3	35.0	42.8	66.6	97.9	43.8	46.5
		40	0.4	20.4	24.9	19.6	20.8	24.4	37.5	95.0	21.3	35.9
		60	0.0	6.9	8.8	4.7	7.7	9.0	15.2	94.2	7.0	27.2
	1.0	20	21.1	7.2	8.6	62.3	4.3	8.1	24.9	99.4	7.5	27.3
		40	0.9	0.2	0.3	25.0	0.1	0.4	2.1	97.7	0.2	13.2
		60	0.0	0.0	0.0	8.7	0.0	0.0	0.0	97.1	0.0	5.0
1.0	0.5	20	5.4	51.8	52.9	88.0	30.0	44.1	78.1	99.4	51.7	50.6
		40	0.4	36.2	39.3	40.1	33.5	38.3	58.2	96.4	63.6	43.9
		60	0.0	13.9	17.7	14.3	14.9	17.8	58.2	96.4	36.6	43.9
	1.0	20	7.1	50.9	52.9	87.4	27.5	43.2	79.7	99.5	51.0	50.7
		40	0.2	16.7	19.0	35.8	14.8	18.3	36.4	97.0	17.5	32.5
		60	0.0	4.5	6.3	10.8	4.3	5.6	13.9	95.3	5.0	23.8

* (2) - teste usando o primeiro período; (3) - teste de McNemar; (4)- aproximação de χ^2 de McNemar; (5) - teste de Mainland-Gart; (6) - teste χ^2 de Pearson; (7) - teste G^2 de verossimilhança; (8) - teste com correção de Yates; (9) - teste exato de Fischer; (10) - teste de Prescott; (11) - teste de Prescott para pequenas amostras

** ausência de efeitos de tratamentos e de períodos

No que se refere à *probabilidade de erro tipo II*, associados aos testes de comparação de tratamentos, pode-se afirmar que, na ausência do efeito da interação, há o decréscimo probabilístico desse tipo de erro, a medida que o efeito de tratamentos se torna mais evidente.

Também se verifica o efeito diminuidor da frequência esperada de *erro tipo II*, quando a tamanho amostral é aumentado, reforçando a observação da propriedade principal dos delineamentos “*Cross-Over*”.

Observa-se que a *probabilidade de erro tipo II* aumenta, de acordo com o efeito da interação (λ_{ij}^{TP}). Percebe-se o efeito da presença da interação sobre os testes, que provoca o aparecimento de viés.

O aumento, em magnitude, do efeito de tratamentos (λ_i^T), fixando um valor paramétrico para a *interação*, sugere a diminuição da frequência esperada de *erro tipo II*.

Finalmente, considerando os valores paramétricos iguais para os efeitos de tratamentos e da interação — ($\lambda_{ij}^{TP} = \lambda_i^T = \{0.5 \text{ e } 1.0\}$), observa-se que há uma diminuição da *probabilidade de erro tipo II*, à medida que esses valores aumentam em magnitude. As únicas exceções à esta regra foram os testes de Mainland-Gart e o exato de Fisher.

5. CONCLUSÕES

As conclusões obtidas foram separadas em duas partes: as referentes ao *teste da interação* e aos *testes de comparação de tratamentos*.

5.1. Teste da Interação Tratamento $\times$ Período

1. – A frequência esperada de *erros tipo I* aumentou, à medida que aumentou o efeito de tratamentos.

5.2. Testes de Comparação de Tratamentos

2. – O aumento do tamanho amostral diminuiu o “*viés*” causado pela presença de efeito da interação, pois o tamanho amostral influiu diretamente na frequência esperada de *erros tipo I e II*;
3. – os testes que apresentaram os melhores desempenhos foram, em ordem decrescente, os *testes de McNemar para grandes amostras*,

os *Não-Conditionais* (de *Pearson*, de *Verossimilhança* e *Yates*) e o de *Prescott*;

4. – sugere-se que o aumento do efeito da interação provoca o aumento da *probabilidade de erro tipo II*;
5. – a frequência esperada de *erro tipo II* decresceu, à medida que o efeito de tratamentos aumentou, mesmo com a presença do efeito da interação;
6. – considerando valores iguais para os efeitos de tratamentos e da interação, isto é — $\lambda_i^T = \lambda_{ij}^{TP} = \{0.5 \text{ e } 1.0\}$, observou-se a diminuição da frequência de *erro tipo II*, quando essa magnitude aumentou, sendo exceções os testes de *Mainland-Gart* e o *exato de Fisher*.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRESTI, A. **Analysis of ordinal categorical data.** New York, John Wiley, 1984 287p.
- AGRESTI, A. **Categorical data analysis.** New York, John Wiley, 1990 558p.
- ARMITAGE, P. & HILLS, M. *The two-period crossover trials.* **The Statistician**, Oxford, Inglaterra **31**(2): 119-31, 1982.
- ATKINSON, A.C. *The computer generator of poisson random variables.* **Applied Statistics**, Oxford, Inglaterra **28**(1): 29-35, 1979.
- BROWN, B.W. *The crossover experiment for clinical trials.* **Biometrics**, Alexandria, Estados Unidos **36**: 69-79, 1980.
- CAMPOS, H. **Estatística experimental não paramétrica.** ed.4, Piracicaba, 1983 348p.
- DACHS, J.N.W. **Estatística computacional.** Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1988 235p.

- DUNSMORE, I.R. *Analysis of preference in cross-over designs.* **Biometrics**, Alexandria, Estados Unidos **37**: 575-8, 1981.
- EVERITT, B.S. **The analysis of contingency tables.** London, Chapman & Hall, 1977 128p.
- FREEMAN, D.H. **Applied categorical data analysis.** New York, Marcel Dekker, 1987 318p.
- GART, J.J. *An exact test for comparing matched proportions in crossover designs.* **Biometrika**, London, Inglaterra **56**(1): 75-80, 1969.
- GRILLO, M.C.A. **Programação e técnicas TURBO PASCAL versão 4.0.** ed.2, Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1989 323p.
- GRIZZLE, J.E. *The two-period change-over design and its use in clinical trials.* **Biometrics**, Alexandria, Estados Unidos **21**: 467-80, 1965.
- HILLIE, F.S. & LIEBERMAN, G.J. **Introdução à pesquisa operacional.** Rio de Janeiro, Campus, São Paulo, EDUSP, 1988 805p.
- HILLS, M. & ARMITAGE, P. *The two-period cross-over clinical trial.* **British Journal of Clinical Pharmacology**, Hampshire, Inglaterra **8**:7-20, 1979.
- JONES, B. & KENWARD, M.G. **Design and analysis of cross-over designs.** London, Chapman and Hall, 1989 340p.
- KOCH, G.G. *The use of non-parametric methods in the statistical analysis of the two-period change-over designs.* **Biometrics**, Alexandria, Estados Unidos **28**: 577-84, 1972.

- LINDGREN, B.W. **Statistical theory.** ed.3, New York, MacMillan Publishing, 1979 613p.
- McCULLAGH, P. & NELDER, J.A. **Generalized linear models.** London, Chapman and Hall, 1989 511p.
- MOOD, A.M.; GRAYBILL, F.A.; BOES, D.C. **Introduction to the theory of statistics.** New York, McGraw-Hill, 1974 564p.
- NETER, J. WASSERMAN, W. & KUTNER, M.H. **Applied linear regression models.** Illinois, Estados Unidos, Richard D. Irwin, 1983 545p.
- NORTON, P. **The Peter Norton programmer's guide to the IBM PC.** Washington, Microsoft Press, 1985 426p.
- O'BRIEN, S.K. **TURBO PASCAL 5.5: the complete reference.** Berkeley, California, Osborne McGraw-Hill, 1989 913p.
- PATTERSON, H.D. & LUCAS, H.L. *Change-over designs.* Departamento de Agricultura dos Estados Unidos **Tech Bul 147**, september, 1962.
- PRESCOTT, R.J. *The comparison of success rates in cross-over trials in the presence of an order effect.* **Applied Statistics**, Oxford, Inglaterra **30(1)**: 9-15, 1981.
- RIPLEY, B.D. **Stochastic simulation.** Chichester, John Wiley, 1987 237p.
- SENN, S. **Cross-over trials in clinical trials.** Chichester, John Wiley, 1993 266p.

ZIMMERMANN, H. & RAHLFS, V. *Testing hypotheses in the two-period change-over with binary data.* **Biometrical Journal**, Berlin, Alemanha **20**(2):133–41, 1978.

APÊNDICE A

TABELA 17: *Parâmetros usados nas simulações, para interação tratamento×período (λ^{TP}) e para tratamentos (λ^T) em função do total marginal ($n_{i.}$).*

λ^{TP}	λ^T	$n_{i.}$	π_{11}	π_{12}	π_{21}	π_{22}
0,0	0,0	20	5	5	5	5
		40	10	10	10	10
		60	15	15	15	15
	0,5	20	7	3	3	7
		40	15	5	5	15
		60	22	8	8	22
	1,0	20	9	9	1	1
		40	18	18	2	2
		60	27	27	4	4
0,5	0,0	20	7	3	3	7
		40	15	5	5	15
		60	22	8	8	22
	0,5	20	11	4	1	4
		40	21	8	3	8
		60	32	12	4	12
	1,0	20	13	4	1	2
		40	26	8	2	4
		60	39	12	3	6
1,0	0,0	20	6	4	4	6
		40	12	8	8	12
		60	19	11	11	19
	0,5	20	9	6	2	3
		40	18	11	4	7
		60	27	17	6	10
	1,0	20	11	7	1	1
		40	22	13	2	3
		60	33	20	3	4

APÊNDICE B

```

program XOVER_BINARIO_2x2;
($ N+,E+)
uses crt,dos,graph,printer;
Const
    space = '          ';
Var
    ARQ:TEXT;
    DATE,TIME:word;
    REGS:REGISTERS;
    GraphDriver,GraphMode:Integer;
    j,HEIGHT,WIDE,CO,LO:INTEGER;
    B: array [1..5] of LONGINT;
    I: array [1..38] of INTEGER;
    R: array [1..50] of REAL;
    C: array [1..5] of CHAR;
    SS: array [1..26] of STRING;
    T: array [1..2,1..4] of INTEGER;
    F: array [1..40] of REAL;
    VID: array [1..3,1..26] of INTEGER;
*****
FUNCTION FM1(X:Real): Real;
Begin
    FM1:=1/(12*X)*(1-1/X*(1/30-1/X*(1/105-1/(140*X))));
End;
***** operacao de potencia *****
FUNCTION X_TO_Y(X,Y:Extended) : Extended;
var
    A:Extended;
Begin
    A:=exp(Y*ln(X));
    X_TO_Y:=A;
End;
calculo do numero de arranjos *****
FUNCTION ARRANJO(ARX:integer; ARN:integer): Extended;
Var
    A1,A2,A3:Real;
    A:Extended;
Begin
    A1:=ARN;
    A2:=ARX;
    A3:=ARN-ARX;
    If A1=0 then A1:=1;
    If A2=0 then A2:=1;
    If A3=0 then A3:=1;
    If ARN<100 then * limite p/a aproximacao Stirling *
    Begin
        A:=A1/(A2*A3);
        Repeat
            If A3>1 then A3:=A3-1;
            If A2>1 then A2:=A2-1;
            If A1>1 then A1:=A1-1;
            A:=A*(A1/(A2*A3));
        Until (A1=1) and (A2=1) and (A3=1);
        End
    Else
        A:=exp(-0.5*ln(2*pi)+((ARN+0.5)*ln(ARN))
            -((ARX+0.5)*ln(ARX))-((ARN-ARX+0.5)*ln(ARN-ARX)));
    ARRANJO:=A;

```

```

End;
*****Teste de Prescott*****
PROCEDURE PRESCOTT(var ALPHA:Real;T,N3,N0,N2,TOT1:Integer);
var
  i,j:Integer;
  BPRES:EXTENDED;
Begin
  ALPHA:=0;
  for i:=T to N3 do
    for j:=0 to (i-T) do
      Begin
        If (N3>=i) AND (N0>=TOT1-i-j) AND (N2>=j) AND (i+j<TOT1) then
          Begin
            BPRES:=ARRANJO(i,N3);
            BPRES:=BPRES+ARRANJO(TOT1-i-j,N0);
            BPRES:=BPRES+ARRANJO(j,N2);
            BPRES:=BPRES/ARRANJO(TOT1,N2+N3+N0);
            ALPHA:=ALPHA+BPRES;
          End;
        End;
      End;
    End;
  End;
  End;
***** calculo da prob. exata de Fisher ***
PROCEDURE FISHER (var ALPHA:Real; N1,N2,X,Y:Integer);
var
  BFISH:EXTENDED;
Begin
  BFISH:=ARRANJO(X,N1);
  BFISH:=BFISH*ARRANJO(Y,N2);
  BFISH:=BFISH/ARRANJO(X+Y,N1+N2);
  ALPHA:=BFISH;
End;
***** calcula Qui-Quadrado com 1 g.l.
PROCEDURE QUI(Var ALPHA:Real; gl:Integer; X:Real);
Var
  aa,ce,de,d3,fe,ze,z2:Extended;
Begin
  ze:=X/2;
  ce:=1;
  fe:=1;
  de:=gl/2;
  aa:=de;
  d3:=de+2;
  REPEAT
    aa:=aa+1;
    ce:=ce*ze/aa;
    fe:=fe+ce;
  UNTIL ce/fe<=0.0000005;
  ALPHA:=1-(fe*(de+1)*0.39894228040*exp(de*ln(ze)-d3*FW1(d3*d3)
    -(d3-0.5)*ln(d3)+d3-ze));
End;
***** calculo da distribuicao N(0,1) ***
PROCEDURE NORMAL(Var ALPHA:Real; X:Real);
Var
  i :Integer;
  soma,aux1,aux2,aux3,aux4 :Real;
Begin
  If ABS(X)<10 then Begin
    If X>=0 then aux1:=X Else aux1:=-X;
    aux2:=1.4142135624*aux1/3.0;
    soma:=0;
    for i:=0 to 12 do Begin
      aux3:=i+0.5;
      soma:=soma+(sin(aux2*aux3)*exp(-aux3*aux3/9)/aux3);
    End;
    aux4:=0.5+(soma/pi);
    ALPHA:=1-aux4;
  End
  Else ALPHA:=0;
End;

```

```

*****calculo da prob.binomial *****
PROCEDURE BINOMIAL(var ALPHA:Real; X:Integer; N:Integer);
  Var
    BBIN:Extended;
    A1,A2,A3,i:integer;
  Begin
    ALPHA:=0;
    If N<60 then * 50 * Begin
      for i:=0 to X-1 do Begin
        BBIN:=ARRANJO(i,N);
        ALPHA:=ALPHA+BBIN;
      End;
      ALPHA:=ALPHA*X_TO_Y(0.5,N);
      If X>N/2 then ALPHA:=1-ALPHA;
    End
    Else NORMAL(ALPHA,(X-(N/2))/sqrt(N/4));
  End;
*****
PROCEDURE VLINE(LO:Integer; CO:Integer; HEIGHT:Integer);
  Begin
    for I[1]:=LO to LO+HEIGHT do
      begin
        case mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)] of
          32 : mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=179;
          196: begin
              if I[1]=LO then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=194;
              if I[1]=(LO+HEIGHT) then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=193;
              if (I[1]>LO) and (I[1]<LO+HEIGHT) then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=197;
            end;
          end;
        end;
      end;
  End;
*****
PROCEDURE BOX(LO:Integer; CO:Integer; HEIGHT:INTEGER; WIDE:INTEGER);
  begin
    gotoXY(CO,LO); write(chr(218));
    gotoXY(CO+1,LO);
    with REGS do begin AH:=09; AL:=196; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=WIDE-2; end;
    intr($10,REGS);
    REGS.CX:=1;
    gotoXY(CO+WIDE-2,LO);
    write(chr(191));
    for I[1]:=1 to HEIGHT-1 do begin
      gotoXY(CO,LO+I[1]); write(chr(179));
      gotoXY(CO+WIDE-2,LO+I[1]); write(chr(179));
    end;
    gotoXY(CO,LO+HEIGHT);
    write(chr(192));
    with REGS do begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=WIDE-2; end;
    intr($10,REGS);
    REGS.CX:=1;
    gotoXY(CO+WIDE-2,LO+HEIGHT);
    write(chr(217));
  End;
*****
PROCEDURE TELABASE;
  Begin
    Window(1,1,80,24);
    ClrScr;
    Writeln('      Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" - ESALQ/USP');
    Writeln('      Analise de Delineamento "CROSS-OVER" 2x2 :  respostas Binarias');
    Writeln;
    Writeln('      TABELA DE CONTINGENCIA');
    Writeln('      Inserir somente frequencias ABSOLUTAS');
    Writeln('      RESPOSTAS');
    Writeln('      GRUPOS      (0,0) (0,1) (1,0) (1,1) Total');
    for I[1]:=1 to 47 do begin
      mem[B[1]: (6*160)+25+(I[1]*2)]:=I[8];
      mem[B[1]: (7*160)+25+(I[1]*2)]:=I[8];
    end;
  End;

```

```

end;
Writeln;
Writeln('          AB');
Writeln('          BA');
Write('          ');
WITH REGS do begin AH:=09; AL:=196; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=46; end;
INTR($10,REGS);
VLINE(9,21,3);
VLINE(9,51,3);
Writeln;Writeln;Writeln;
Writeln('          Tratamento A - ');
Writeln('          Tratamento B - ');
Writeln('Tempo de "Wash-Out" - ');
Writeln('Tempo de "Run-In" - ');
Writeln('Destino da Impressao - ');
for I[2]:=1 to 8 do begin
  gotoXY(VID[2,I[1]]+2,VID[1,I[1]]);
  write(F[I[1]]);
end;
for I[1]:=9 to 13 do begin
  SS[I[1]]:=copy(SS[I[1]],1,VID[3,I[1]]);
  gotoXY(VID[2,I[1]]+2,VID[1,I[1]]);
  write(SS[I[1]]);
end;
for I[1]:=1 to 13 do begin
  for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do begin
    mem[B[1]:=((VID[1,I[1]]-1)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2])*2)+1]:=I[8];
  end;
end;
End;
* *****
BEGIN
DETECTGRAPH(GraphDriver,GraphMode);
Case GraphDriver of
  1..2 : begin B[1]:=$B000 ; I[8]:=112; end;
  3..6 : begin B[1]:=$B800 ; I[8]:=112; end;
  7 : begin B[1]:=$B000 ; I[8]:=112; I[9]:=119; end;
  13..16 : begin B[1]:=$A000 ; I[8]:=112; end;
end;
I[8]:=112;I[9]:=119;
(* linha coluna comprimento conteudo *)
VID[1,1]:=10 ; VID[2,1]:=23 ; VID[3,1]:=4 ;(* n11 *)
VID[1,2]:=10 ; VID[2,2]:=30 ; VID[3,2]:=4 ;(* n12 *)
VID[1,3]:=10 ; VID[2,3]:=37 ; VID[3,3]:=4 ;(* n13 *)
VID[1,4]:=10 ; VID[2,4]:=44 ; VID[3,4]:=4 ;(* n14 *)
VID[1,5]:=11 ; VID[2,5]:=23 ; VID[3,5]:=4 ;(* n21 *)
VID[1,6]:=11 ; VID[2,6]:=30 ; VID[3,6]:=4 ;(* n22 *)
VID[1,7]:=11 ; VID[2,7]:=37 ; VID[3,7]:=4 ;(* n23 *)
VID[1,8]:=11 ; VID[2,8]:=44 ; VID[3,8]:=4 ;(* n24 *)
VID[1,9]:=15 ; VID[2,9]:=22 ; VID[3,9]:=40 ;(* trat A *)
VID[1,10]:=16 ; VID[2,10]:=22 ; VID[3,10]:=40 ;(* trat B *)
VID[1,11]:=17 ; VID[2,11]:=22 ; VID[3,11]:=10 ;(* wash-out *)
VID[1,12]:=18 ; VID[2,12]:=22 ; VID[3,12]:=10 ;(* run-in *)
VID[1,13]:=19 ; VID[2,13]:=22 ; VID[3,13]:=10 ;(* destino *)
VID[1,14]:=8 ; VID[2,14]:=14 ; VID[3,14]:=4 ;(* n11 *)
VID[1,15]:=9 ; VID[2,15]:=14 ; VID[3,15]:=4 ;(* n12 *)
VID[1,16]:=10 ; VID[2,16]:=14 ; VID[3,16]:=4 ;(* n13 *)
VID[1,17]:=11 ; VID[2,17]:=14 ; VID[3,17]:=4 ;(* n14 *)
VID[1,18]:=8 ; VID[2,18]:=22 ; VID[3,18]:=4 ;(* n21 *)
VID[1,19]:=9 ; VID[2,19]:=22 ; VID[3,19]:=4 ;(* n22 *)
VID[1,20]:=10 ; VID[2,20]:=22 ; VID[3,20]:=4 ;(* n23 *)
VID[1,21]:=11 ; VID[2,21]:=22 ; VID[3,21]:=4 ;(* n24 *)
VID[1,22]:=11 ; VID[2,22]:=48 ; VID[3,22]:=4 ;(* a *)
VID[1,23]:=12 ; VID[2,23]:=48 ; VID[3,23]:=4 ;(* b *)
VID[1,24]:=13 ; VID[2,24]:=48 ; VID[3,24]:=4 ;(* SEMENTE 1 *)
VID[1,25]:=14 ; VID[2,25]:=48 ; VID[3,25]:=4 ;(* SEMENTE 2 *)
SS[13]:='impressora';
SS[12]:='space';
SS[11]:='space';

```

```

        SS[10]:=space;
        SS[9]:=space;
        I[12]:=0;
gotoXY(8,25);
Write('ESC - fim      F6 - simulacao      F10 - testes ',
      char(24),char(25),char(26),char(27));
for I[1]:=1 to 79 do mem[B[1]]:=(24*160)+(I[1]*2)+1:=I[8];
REPEAT
  for I[1]:=1 to 8 do F[I[1]]:=0;
  C[3]:='0';
  I[7]:=1;
  I[6]:=0;
  TELABASE;
REPEAT
  gotoXY(VID[2,I[7]]+I[6]+2,VID[1,I[7]]);
  REGS.AH:=00;
  INTR($16,REGS);
  If REGS.AL=00 then
  CASE REGS.AH of
    83 :
      if I[7]<>13 then begin
        for I[1]:=I[6]+1 to VID[3,I[7]] do
          mem[B[1]]:=((VID[1,I[7]]-1)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1])*2):=
            mem[B[1]]:(((VID[1,I[7]]-1)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1]+1)*2));
          mem[B[1]]:(((VID[1,I[7]]-1)*160)+((VID[2,I[7]]+VID[3,I[7]])*2)):32;
        end;
      75 :
        if I[7]<>13 then begin
          if I[6]=0 then begin
            if I[7]=1 then I[7]:=13 else I[7]:=I[7]-1;
            I[6]:=VID[3,I[7]]-1;
          end
          else I[6]:=I[6]-1; end;
        77 :
          if I[7]<>13 then begin
            if I[6]=VID[3,I[7]]-1 then begin
              if I[7]=13 then I[7]:=1 else I[7]:=I[7]+1;
              I[6]:=0;
            end
            else I[6]:=I[6]+1; end;
        72 :
          Case I[7] of
            1 : I[7]:=13;
            5..8 : I[7]:=I[7]-4;
            9 : begin I[6]:=0; I[7]:=8; end;
            10..13 : I[7]:=I[7]-1;
          End;
        80 :
          Case I[7] of
            1..4 : I[7]:=I[7]+4;
            5..8 : I[7]:=I[7]+(9-I[7]);
            9..12 : I[7]:=I[7]+1;
            13 : begin I[7]:=1; I[6]:=0; end;
          End;
        64 :Begin
          for I[1]:=1 to ((23*80)-1) do mem[B[1]]:(I[1]*2)+1:=I[9];
          BOX(5,10,15,60);
          Window(11,6,67,19);
          ClnScr;
          gotoXY(2,1);
          Writeln('SIMULACAO DE MONTE CARLO - Metodo Congruencial Misto');
          Writeln;
          Writeln('  Inserir os PARAMETROS da');
          Writeln('  Distribuicao MULTINOMIAL:');
          Write(' ');
          WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=25; End;
          INTR($10,REGS);
          Writeln;
          Writeln('  GRUPOS      AB      BA');

```

```

Write(' ');
WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=25; End;
INTR($10,REGS);
Writeln;
Writeln(' (0,0)');
Writeln(' (0,1)');
Writeln(' (1,0)');
Writeln(' (1,1)');
Write(' ');
WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=25; End;
INTR($10,REGS);
VLINE(10,20,7);
Writeln;Write(' somente valores ABSOLUTOS');
gotoXY(32,5); Write('(A * SEMENTE) + B MOD M');
gotoXY(33,7); Write('Pseudo-Aleatorios');
gotoXY(33,8); Write('Metodo:Busca Sequencial');
gotoXY(33,10); Write('Inserir:');
gotoXY(33,11); Write(' a - 2847');
gotoXY(33,12); Write(' b - 5640');
gotoXY(33,13); Write('SEMENTE (1) - 5836');
gotoXY(33,14); Write('SEMENTE (2) - 7496');
for I[1]:=14 to 21 do for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do begin
  gotoXY(VID[2,I[1]],VID[1,I[1]]);
  WITH REGS do begin AL:=32; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=VID[3,I[1]]; end;
  INTR($10,REGS);
  end;
for I[1]:=22 to 25 do
for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do
mem[B[1]]:=((VID[1,I[1]]+4)*160)+25+((VID[2,I[1]]+I[2]-4)*2):=I[8];
I[7]:=14;
I[6]:=0;
REPEAT
gotoXY(VID[2,I[7]]+I[6],VID[1,I[7]]);
REGS.AH:=00;
INTR($16,REGS);
if REGS.AL=00 then
  Case REGS.AH of
    83 :begin
      for I[1]:=I[6]+1 to VID[3,I[7]] do
        mem[B[1]]:((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1]+8)*2):=
        mem[B[1]]:((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1]+9)*2);
        mem[B[1]]:((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+VID[3,I[7]]+8)*2):=32;
      End;
    75 :begin
      if I[6]=0 then begin
        if I[7]=14 then I[7]:=25 else I[7]:=I[7]-1;
        I[6]:=VID[3,I[7]]-1; end
      else
        I[6]:=I[6]-1; End;
    77 :begin
      if I[6]=VID[3,I[7]]-1 then begin
        if I[7]=25 then I[7]:=14 else I[7]:=I[7]+1;
        I[6]:=0; end
      else
        I[6]:=I[6]+1; End;
    72 :begin
      if I[7]=14 then I[7]:=25 else I[7]:=I[7]-1;
      End;
    80 :begin
      if I[7]=25 then I[7]:=14 else I[7]:=I[7]+1;
      End;
  END
ELSE
Case REGS.AL of
  32 : begin
    mem[B[1]]:((VID[1,I[7]]+4)*160)+(I[6]*2)+((VID[2,I[7]]+9)*2):=REGS.AL;
    I[6]:=I[6]+1;
    if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
    if I[7]>25 then I[7]:=14;
  end;

```

```

end;
48..57 : begin
  mem[B[1]]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+(I[6]*2)+((VID[2,I[7]]+9)*2):=REGS.AL;
  I[6]:=I[6]+1;
  if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
  if I[7]>25 then I[7]:=14;
end;
13 : begin
  if REGS.AH=28 then case I[7] of
    25 : I[7]:=14;
    14..24 : I[7]:=I[7]+1;
  end;
  I[6]:=0;
end;
END;
UNTIL (REGS.AL=27) or (REGS.AH=64);
If REGS.AH=64 then Begin
  for I[1]:=14 to 25 do Begin
    SS[I[1]]:='';
    for I[2]:=0 to VID[3,I[1]] do
      if mem[B[1]]:=((VID[1,I[1]]+4)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2]+9)*2)<>32 then
        SS[I[1]]:=concat(SS[I[1]],
          chr(mem[B[1]]:=((VID[1,I[1]]+4)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2]+9)*2)));
    end;
    for I[1]:=14 to 21 do val(SS[I[1]],I[I[1]+7],I[5]);
    val(SS[22],I[16],I[5]);
    val(SS[23],I[17],I[5]);
    val(SS[24],I[13],I[5]);
    val(SS[25],I[14],I[5]);
    for I[1]:=21 to 28 do I[I[1]+10]:=I[I[1]];
    I[10]:=I[21]+I[22]+I[23]+I[24];
    I[11]:=I[25]+I[26]+I[27]+I[28];
    for I[1]:=1 to 4 do R[I[1]]:=I[20+I[1]]/I[10];
    T[1,1]:=-32768;
    T[2,4]:=32767;
    for I[1]:=1 to 3 do begin
      T[2,I[1]]:=T[1,I[1]]+trunc(R[I[1]]*65535);
      T[1,I[1]+1]:=T[2,I[1]]+1;
    end;
    I[19]:=I[13];
    for I[1]:=1 to I[10] do Begin
      I[18]:=((I[16]*I[19])+I[17]) MOD 65535;
      I[19]:=I[18];
      for I[2]:=1 to 4 do
        if (I[18]>=T[1,I[2]]) and (I[18]<=T[2,I[2]]) then F[I[2]]:=F[I[2]]+1;
      end;
      for I[1]:=1 to 4 do R[I[1]]:=I[24+I[1]]/I[11];
      T[1,1]:=-32768;
      T[2,4]:=32767;
      for I[1]:=1 to 3 do begin
        T[2,I[1]]:=T[1,I[1]]+trunc(R[I[1]]*65535);
        T[1,I[1]+1]:=T[2,I[1]]+1;
      end;
      I[19]:=I[14];
      for I[1]:=1 to I[11] do begin
        I[18]:=((I[16]*I[19])+I[17]) MOD 65535;
        I[19]:=I[18];
        for I[2]:=1 to 4 do
          if (I[18]>=T[1,I[2]]) and (I[18]<=T[2,I[2]]) then
            F[I[2]+4]:=F[I[2]+4]+1;
          end;
        I[7]:=1;
        I[6]:=0;
      end;
    TELABASE;
    for I[1]:=1 to 8 do
      begin
        gotoXY(VID[2,I[1]]+2,VID[1,I[1]]);
        write(F[I[1]]:4:0);

```



```

        end;
    for I[1]:=9 to 13 do
        begin
            SS[I[1]]:=copy(SS[I[1]],1,VID[3,I[1]]);
            gotoXY(VID[2,I[1]]+2,VID[1,I[1]]);
            write(SS[I[1]]);
            end;
        gotoXY(54,10);
        write(I[10]);
        gotoXY(54,11);
        write(I[11]);
        for I[1]:=1 to 13 do
            for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do
                mem[B[1]:=((VID[1,I[1]]-1)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2])*2)+1]:=I[8];
            C[3]:='1';
        End;
END
ELSE
CASE REGS.AL of
48..57 :
    begin
        mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]-1)*160)+((I[6]+VID[2,I[7]]+1)*2)]:=REGS.AL;
        I[6]:=I[6]+1;
        if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
        if I[7]>13 then I[7]:=1;
        end;
58..167:
    if (I[7]>8) and (I[7]<13) then begin
        mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]-1)*160)+((I[6]+VID[2,I[7]]+1)*2)]:=REGS.AL;
        I[6]:=I[6]+1;
        if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
        if I[7]>13 then I[7]:=1;
        end;
32 :
    if I[7]=13 then begin
        case I[12] of
            0 : begin
                I[12]:=1;
                SS[13]:=' arquivo ';
                gotoXY(VID[2,I[7]]+2,VID[1,I[7]]);
                write(SS[13]);
                gotoXY(36,19);
                write('Arquivo: XOVER.LOG');
                end;
            1 : begin
                I[12]:=0;
                SS[13]:='impressora';
                gotoXY(VID[2,I[7]]+2,VID[1,I[7]]);
                write(SS[13]);
                gotoXY(36,19);
                write(' ');
                end;
            end;
        for I[1]:=1 to VID[3,13] do
            mem[B[1]:=(18*160)+((VID[2,13]+I[1])*2)+1]:=I[8];
        end
    Else
        if (I[7]>8) and (I[7]<13) then begin
            mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]-1)*160)+((I[6]+VID[2,I[7]]+1)*2)]:=REGS.AL;
            I[6]:=I[6]+1;
            if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
            if I[7]>13 then I[7]:=1;
            End;
13 : begin
    if REGS.AH=28 then
        case I[7] of
            13 : I[7]:=1;
            1..12 : I[7]:=I[7]+1;
        end;

```

```

        I[6]:=0;
    end;
END;
UNTIL (REGS.AL=27) or (REGS.AH=68);
for I[1]:=1 to 8 do
    Begin
        SS[I[1]]:='';
        for I[2]:=0 to VID[3,I[1]] do
            Begin
                if mem[B[1]:((VID[1,I[1]]-1)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2])*2)]<>32 then
                    SS[I[1]]:=concat(SS[I[1]],
                        chr(mem[B[1]:((VID[1,I[1]]-1)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2])*2)]));
                End;
            End;
        for I[1]:=1 to 8 do
            Begin
                val(SS[I[1]],F[I[1]],I[5]);
                if F[I[1]]=0 then F[I[1]]:=0.000001;
                I[20+I[1]]:=trunc(F[I[1]]);
            End;
            I[10]:=trunc(F[1])+trunc(F[2])+trunc(F[3])+trunc(F[4]);
            I[11]:=trunc(F[5])+trunc(F[6])+trunc(F[7])+trunc(F[8]);
        for I[1]:=9 to 13 do
            Begin
                SS[I[1]]:='';
                for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do
                    Begin
                        SS[I[1]]:=concat(SS[I[1]],
                            chr(mem[B[1]:((VID[1,I[1]]-1)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2])*2)]));
                    End;
                End;
            If (REGS.AL<>27) then
                Begin
                    R[11]:=(F[2]+F[7])/(F[2]+F[3]+F[6]+F[7]);
                    R[12]:=(F[2]+F[3]+F[6]+F[7])/2;
                    R[13]:=(F[2]+F[3]+F[6]+F[7])/4;
                    R[14]:=SQRT(F[2]+F[7]-R[12])/R[13];
                    R[15]:=(F[2]*F[7])/(F[3]*F[6]);
                    R[16]:=(1/F[2])+(1/F[7])+(1/F[3])+(1/F[6]);
                    R[17]:=F[3]-F[2];
                    R[18]:=F[1]+F[5];
                    R[19]:=F[2]+F[6];
                    R[20]:=F[3]+F[7];
                    R[21]:=F[4]+F[8];
                    R[22]:=F[1]+F[2]+F[3]+F[4];
                    R[23]:=F[5]+F[6]+F[7]+F[8];
                    R[24]:=F[2]+F[3];
                    R[25]:=F[6]+F[7];
                    R[26]:=R[22]+R[23];
                    R[27]:=(R[22]*(R[20]-R[19]))/R[26];
                    R[28]:=(R[22]*R[23]*((R[20]+R[19])-(SQRT(R[20]-R[19])/R[26])))/(R[26]*(R[26]-1)); * var(T) *
                    R[29]:=(ABS(R[17]-R[27])-0.5)/R[28];
                    R[30]:=(SQRT(F[2]-((F[2]+F[3])*R[19]/(R[24]+R[25])))/F[2])+
                        (SQRT(F[3]-((F[2]+F[3])*R[20]/(R[24]+R[25])))/F[3])+
                        (SQRT(F[6]-((F[6]+F[7])*R[19]/(R[24]+R[25])))/F[6])+
                        (SQRT(F[7]-((F[6]+F[7])*R[20]/(R[24]+R[25])))/F[7]);
                    R[31]:=2*( ( F[2]*ln( F[2]*(R[24]+R[25])/R[19]/R[24] ) ) +
                        ( F[3]*ln( F[3]*(R[24]+R[25])/R[20]/R[24] ) ) +
                        ( F[6]*ln( F[6]*(R[24]+R[25])/R[19]/R[25] ) ) +
                        ( F[7]*ln( F[7]*(R[24]+R[25])/R[20]/R[25] ) ) );
                    R[32]:=(SQRT(ABS((F[2]*F[7])-(F[6]*F[3]))-(0.5*(R[24]+R[25]))*(R[24]+R[25]))/
                        (R[19]*R[20]*R[24]*R[25]));
                    R[33]:=(F[1]*F[8])/(F[4]*F[5]);
                    R[34]:=(1/F[1])+(1/F[8])+(1/F[4])+(1/F[5]);
                    R[35]:=((F[1]+F[2])*(F[7]+F[8]))/((F[3]+F[4])*(F[5]+F[6]));
                    R[36]:=(1/(F[1]+F[2]))+(1/(F[7]+F[8]))+(1/(F[3]+F[4]))+(1/(F[5]+F[6]));
                END;
            END;
        END;
    END;
    WINDOW(1,1,80,25);
    BOX(11,44,13,37);
    WINDOW(45,12,78,23);

```

```

ClrScr;
WINDOW(46,12,78,23);
NORMAL(R[40],ln(R[33])/SQRT(R[34]));
writeln('Teste da INTERACAO : ',R[40]:5:4);
NORMAL(R[41],ln(R[35])/SQRT(R[36]));
writeln('Teste com 1o.PERIODO : ',R[41]:5:4);
BINOMIAL(R[42],I[22]+I[27],I[22]+I[23]+I[26]+I[27]);
writeln('Teste de McNEWMAR : ',R[42]:5:4);
If (R[14]<0.000001) OR (R[14]>100) then
  If R[14]>100 then R[43]:=0 Else R[43]:=1
  Else QUI(R[43],1,R[14]);
writeln(' aproximacao X2 : ',R[43]:5:4);
NORMAL(R[44],ln(R[15])/SQRT(R[16]));
writeln('Teste de MAINLAND-GART : ',R[44]:5:4);
If (R[30]<0.000001) OR (R[30]>100) then
  If R[30]>100 then R[45]:=0 Else R[45]:=1
  Else QUI(R[45],1,R[30]);
writeln('Teste X2 de PEARSON : ',R[45]:5:4);
If (R[31]<0.000001) OR (R[31]>100) then
  If R[31]>100 then R[46]:=0 Else R[46]:=1
  Else QUI(R[46],1,R[31]);
writeln('Teste X2 de VEROSSIM. : ',R[46]:5:4);
If (R[32]<0.000001) OR (R[32]>100) then
  If R[32]>100 then R[47]:=0 Else R[47]:=1
  Else QUI(R[47],1,R[32]);
writeln('Teste X2 de YATES : ',R[47]:5:4);
If ((R[24]<100) and (R[25]<100)) then
  begin
    FISHER(R[48],I[22]+I[23],I[26]+I[27],I[22],I[27]);
    writeln('Teste de FISHER : ',R[48]:5:4);
  end;
NORMAL(R[49],R[29]);
writeln('Teste de PRESCOTT : ',R[49]:5:4);
If ((R[24]<85) and (R[25]<85)) then
  begin
    PRESCOTT(R[50],
      abs(I[23]-I[22]),
      I[23]+I[27],
      I[21]+I[25]+I[24]+I[28],
      I[22]+I[26],
      I[21]+I[22]+I[23]+I[24]);
    writeln(' pequenas amostras : ',R[50]:5:4);
  end;
write(' digite para continuar');
C[5]:=readkey;
Assign(ARQ,'XOVER.LOG');
APPEND(ARQ);
writeln(ARQ,'ESCOLA SUPERIOR DE AGRICULTURA "LUIZ DE QUEIROZ" - ESALQ/USP');
writeln(ARQ,'Analise de Delineamento Cross-Over 2x2 - RESPOSTAS BINARIAS');
writeln(ARQ);
writeln(ARQ,'Tabela de Contingencia Observada');
writeln(ARQ,'-----');
writeln(ARQ,' GRUPO          0,0      1,0      0,1      1,1      Total');
writeln(ARQ,'-----');
writeln(ARQ,' AB              ',trunc(F[1]):5,
  ' ',trunc(F[2]):5,
  ' ',trunc(F[3]):5,
  ' ',trunc(F[4]):5,
  ' ',trunc(R[22]):6);
writeln(ARQ,' BA              ',trunc(F[5]):5,
  ' ',trunc(F[6]):5,
  ' ',trunc(F[7]):5,
  ' ',trunc(F[8]):5,
  ' ',trunc(R[23]):6);
writeln(ARQ,'-----');
writeln(ARQ,' Total              ',trunc(R[18]):5,
  ' ',trunc(R[19]):5,
  ' ',trunc(R[20]):5,
  ' ',trunc(R[21]):5,

```

```

      ,trunc(R[26]):6);
writeln(ARQ,'-----');
writeln(ARQ);
writeln(ARQ,'      Tratamento A : ',SS[9]);
writeln(ARQ,'      Tratamento B : ',SS[10]);
writeln(ARQ,'      Tempo de Wash-Out : ',SS[11]);
writeln(ARQ,'      Tempo de Run-In : ',SS[12]);
if C[3]='1' then Begin
  writeln(ARQ,'Parametros da Distribuicao Multinomial utilizados');
  writeln(ARQ,'      AB : ',I[31],', ',I[32],', ',I[33],', ',I[34],
    '      BA : ',I[35],', ',I[36],', ',I[37],', ',I[38]);
  writeln(ARQ,'Monte Carlo : Congruencial Misto ',I[16],',+',I[17],'*X');
  writeln(ARQ,' Semente AB : ',I[13]:5,' Semente BA : ',I[14]:5);
  writeln(ARQ,'Numeros Pseudo-aleatorios : Busca Sequencial');
End;
writeln(ARQ);
writeln(ARQ,'----- ANALISE ESTATISTICA -----');
writeln(ARQ,'*** Odds-Ratio (OR) : tratamento A em relacao a B');
writeln(ARQ);
  write(ARQ,'* TESTE DA INTERACAO :');
  if R[33]>0 then writeln(ARQ,'.....Pr[Z>z]=',R[40]:5:4)
  Else writeln(ARQ,'.....Pr[Z<z]=',R[40]:5:4);
writeln(ARQ,'      lnOR=z=',ln(R[33]):8:4,'      var(lnOR)=',R[34]:8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (5%): ',
  ln(R[33])-(1.96*SQRTR[34])):8:4,
  '.....',ln(R[33])+(1.96*SQRTR[34])):8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (1%): ',
  ln(R[33])-(2.57*SQRTR[34])):8:4,
  '.....',ln(R[33])+(2.57*SQRTR[34])):8:4);
  write(ARQ,'* TESTE DE TRAT. 1o.PERIODO');
  if R[35]>0 then
    writeln(ARQ,'.....Pr[Z>z]=',R[41]:5:4)
  Else
    writeln(ARQ,'.....Pr[Z<z]=',R[41]:5:4);
writeln(ARQ,'      lnOR=z=',ln(R[35]):8:4,'      var(lnOR) = ',R[36]:8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (5%): ',
  ln(R[35])-(1.96*SQRTR[36])):8:4,
  '.....',ln(R[35])+(1.96*SQRTR[36])):8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (1%): ',
  ln(R[35])-(2.57*SQRTR[36])):8:4,
  '.....',ln(R[35])+(2.57*SQRTR[36])):8:4);
writeln(ARQ,'* TESTES DE PREFERENCIA');
  write(ARQ,' McNEMAR : ');
  If F[2]+F[7]>(R[24]+R[25])/2 then
    writeln(ARQ,'Pr[W>n(a)]=',R[42]:5:4)
  Else writeln(ARQ,'.....P[W<n(A)]=',R[42]:5:4);
writeln(ARQ,'      n(A)=',trunc(F[2]+F[7]),'      p[A]=',R[11]:6:5,
  '      n(p)=',I[22]+I[23]+I[26]+I[27]);
writeln(ARQ,'      aprox.X2=',R[14]:7:3,'.....Pr[X2>x2]=',R[43]:5:4);
  write(ARQ,' MAINLAND-GART : ');
If R[15]>0 then
  writeln(ARQ,'.....Pr[Z>z]=',R[44]:5:4)
Else
  writeln(ARQ,'.....Pr[Z<z]=',R[44]:5:4);
writeln(ARQ,'      lnOR=z=',ln(R[15]):8:4,'      var(lnOR)=',R[16]:8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (5%): ',
  ln(R[15])-(1.96*SQRTR[16])):8:4,
  '.....',ln(R[15])+(1.96*SQRTR[16])):8:4);
writeln(ARQ,'      I.Conf.de lnOR (1%): ',
  ln(R[15])-(2.57*SQRTR[16])):8:4,
  '.....',ln(R[15])+(2.57*SQRTR[16])):8:4);
writeln(ARQ,'      X2 (Pearson) : x2=',R[30]:8:4,'.....Pr[X2>x2]=',R[45]:5:4);
writeln(ARQ,'      X2 (Verossim.) : g2=',R[31]:8:4,'.....Pr[G2>g2]=',R[46]:5:4);
writeln(ARQ,'      X2 (Yates) : x2=',R[32]:8:4,'.....Pr[X2>x2]=',R[47]:5:4);
If ((R[24]<100) and (R[25]<100)) then
  writeln(ARQ,' FISHER (exato) : .....Pr[W=w]=',R[48]:5:4);
  write(ARQ,'*TESTE DE PRESCOTT : z=',R[29]:8:4);
  If R[29]>0 then writeln(ARQ,'.....Pr[Z>z]= ',R[49]:5:4)
  Else writeln(ARQ,'.....Pr[Z<z]= ',R[49]:5:4);

```

```

writeln(ARQ,'      T=',trunc(R[17]),'      E(T)=' ,R[27]:5:0,
      ,      var(T)=' ,R[28]:8:4);
If ((R[24]<85) and (R[25]<85)) then
writeln(ARQ,' para pequenas amostras .....Pr[T>=' ,trunc(R[17]),']=' ,R[50]:5:4);
writeln(ARQ);
writeln(ARQ,CHR(12));
CLOSE(ARQ);
If I[12]=0 then
  Begin
    Assign(ARQ,'XOVER.LOG');
    Reset(ARQ);
    While Not EOF(ARQ) do
      Begin
        READLN(SS[1]);
        writeln(LST,SS[1]);
      End;
    writeln(Lst);
    Close(ARQ);
  End;
End;
UNTIL REGS.AL=27;
ClrScr;
END.

```

APÊNDICE C

```

program SIMXOVER;
($ N+,E-) ( no caso de 80827 presente, senao $ N+,E+ )
USE crt,dos,printer;
CONST
    space = '          ';
VAR
    ARQ:TEXT;
    DATE,TIME:word;
    REGS:REGISTERS;
    j,HEIGHT,WIDE,CO,LO:INTEGER;
    B: array [1..5] of LONGINT;
    I: array [1..38] of INTEGER;
    R: array [1..50] of REAL;
    C: array [1..5] of CHAR;
    SS: array [1..29] of STRING;
    T: array [1..2,1..2,1..4] of INTEGER;
    F: array [1..40] of REAL;
    VID: array [1..3,1..29] of INTEGER;
    N_SIM,ACRESC.A,ACRESC.B:INTEGER;
    ARQUIVO:STRING;

    (*****
FUNCTION FN1(X:Real): Real;
Begin
    FN1:=1/((12*X)*(1-1/X*(1/30-1/X*(1/105-1/(140*X)))));
End;
    (***** operacao de potencia *****)
FUNCTION X_TO_Y(X,Y:Extended) : Extended;
VAR
    A:Extended;
Begin
    A:=exp(Y*ln(X));
    X_TO_Y:=A;
End;
    (** calculo do numero de arranjos **)
FUNCTION ARRANJO(ARX:integer; ARN:integer): Extended;
VAR
    A1,A2,A3:Real;
    A:Extended;
Begin
    A1:=ARN;
    A2:=ARX;
    A3:=ARN-ARX;
    If A1=0 then A1:=1;
    If A2=0 then A2:=1;
    If A3=0 then A3:=1;
    If ARN<50 then (* limite p/a aproximacao Stirling *)
        Begin
            A:=A1/(A2*A3);
            Repeat
                If A3>1 then A3:=A3-1;
                If A2>1 then A2:=A2-1;
                If A1>1 then A1:=A1-1;
            A:=A*(A1/(A2*A3));
            Until (A1=1) and (A2=1) and (A3=1);
        End
    Else

```

```

      A:=exp(-0.5*ln(2*pi)+((ARN+0.5)*ln(ARN))-((ARX+0.5)*ln(ARX))-((ARN-ARX+0.5)*ln(ARN-ARX)));
ARRANJO:=A;
End;
(*****Teste de Prescott*****)
PROCEDURE PRESCOTT(var ALPHA:Real;T,N3,N0,N2,TOT1:Integer);
VAR
  i,j:Integer;
  BPRES:EXTENDED;
Begin
  ALPHA:=0;
  for i:=T to N3 do
    for j:=0 to (i-T) do
      Begin
        If (N3>=i) AND (N0>=TOT1-i-j) AND (N2>=j) AND (i+j<TOT1) then
          Begin
            BPRES:=ARRANJO(i,N3);
            BPRES:=BPRES*ARRANJO(TOT1-i-j,N0);
            BPRES:=BPRES*ARRANJO(j,N2);
            BPRES:=BPRES/ARRANJO(TOT1,N2+N3+N0);
            ALPHA:=ALPHA+BPRES;
          End;
        End;
      End;
    End;
  End;
  (***** calculo da prob. exata de Fisher *****)
PROCEDURE FISHER (var ALPHA:Real; N1,N2,X,Y:Integer);
VAR
  BFISH:EXTENDED;
Begin
  BFISH:=ARRANJO(X,N1);
  BFISH:=BFISH*ARRANJO(Y,N2);
  BFISH:=BFISH/ARRANJO(X+Y,N1+N2);
  ALPHA:=BFISH;
End;
(***** calcula Qui-Quadrado com 1 g.l. *****)
PROCEDURE QUI(Var ALPHA:Real; gl:Integer; X:Real);
VAR
  aa,ce,de,d3,fe,ze,z2:Extended;
Begin
  ze:=X/2;
  ce:=1;
  fe:=1;
  de:=gl/2;
  aa:=de;
  d3:=de+2;
  REPEAT
    aa:=aa+1;
    ce:=ce*ze/aa;
    fe:=fe+ce;
  UNTIL ce/fe<=0.000005;
  ALPHA:=1-(fe*(de+1)*0.39894228040*exp(de*ln(ze)-d3*FW1(d3*d3)-(d3-0.5)*ln(d3)+d3-ze));
End;
(***** calculo da distribuicao N(0,1) *****)
PROCEDURE NORMAL(Var ALPHA:Real; X:Real);
VAR
  i :Integer;
  soma,aux1,aux2,aux3,aux4 :Real;
Begin
  If ABS(X)<10 then
    Begin
      If X>=0 then aux1:=X Else aux1:=-X;
      aux2:=1.4142135624*aux1/3.0;
      soma:=0;
      for i:=0 to 12 do
        Begin
          aux3:=i+0.5;
          soma:=soma+(sin(aux2*aux3)*exp(-aux3*aux3/9)/aux3);
        End;
      aux4:=0.5+(soma/pi);
      ALPHA:=1-aux4;
    End;
  End;
End;

```



```

End
Else ALPHA:=0;
End;
(*****calculo da prob.binomial *****)
PROCEDURE BINOMIAL(var ALPHA:Real; X:Integer; N:Integer);
VAR
  BBIN:Extended;
  A1,A2,A3,i:integer;
Begin
  ALPHA:=0;
  If N<60 then (* 60 *)
    Begin
      for i:=0 to X-1 do
        Begin
          BBIN:=ARRANJO(i,N);
          ALPHA:=ALPHA+BBIN;
        End;
      ALPHA:=ALPHA*X.TO.Y(0.5,N);
      If X>N/2 then ALPHA:=1-ALPHA;
    End
  Else NORMAL(ALPHA,(X-(N/2))/sqrt(N/4));
End;
(*****)
PROCEDURE VLINE(LO:Integer; CO:Integer; HEIGHT:Integer);
Begin
  for I[1]:=LO to LO+HEIGHT do
    begin
      case mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)] of
        32 : mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=179;
        196: begin
          if I[1]=LO then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=194;
          if I[1]=(LO+HEIGHT) then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=193;
          if (I[1]>LO) and (I[1]<LO+HEIGHT) then mem[B[1]:((I[1]-1)*160)+(CO*2)]:=197;
        end;
      end;
    end;
  End;
(*****)
PROCEDURE BOX(LO:Integer; CO:Integer; HEIGHT:INTEGER; WIDE:INTEGER);
begin
  gotoXY(CO,LO); write(chr(218));
  gotoXY(CO+1,LO);
  with REGS do begin AH:=09; AL:=196; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=WIDE-2; end;
  intr($10,REGS);
  REGS.CX:=1;
  gotoXY(CO+WIDE-2,LO);
  write(chr(191));
  for I[1]:=1 to HEIGHT-1 do
    begin
      gotoXY(CO,LO+I[1]); write(chr(179));
      gotoXY(CO+WIDE-2,LO+I[1]); write(chr(179));
    end;
    gotoXY(CO,LO+HEIGHT);
    write(chr(192));
    with REGS do begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=WIDE-2; end;
    intr($10,REGS);
    REGS.CX:=1;
    gotoXY(CO+WIDE-2,LO+HEIGHT);
    write(chr(217));
  End;
(*****)

BEGIN
  Case mem[$0000:$0449] of
    1..6 : begin B[1]:=$B800 ; I[8]:=112;
      with REGS do begin AH:=00;AL:=03; INTR($10,REGS); end;
      end;
    7 : begin B[1]:=$B000 ; I[8]:=7; I[9]:=112; end; (* OK *)
  end;

```

```

8..16 : begin B[1]:=$B800 ; I[8]:=7; I[9]:=23;
      with REGS do begin AH:=00; AL:=03; INTR($10,REGS); end;
      end;
      end;
(* linha coluna comprimento conteudo *)
VID[1,14]:=8 ; VID[2,14]:=14 ; VID[3,14]:=4 ;(* n11 *)
VID[1,15]:=9 ; VID[2,15]:=14 ; VID[3,15]:=4 ;(* n12 *)
VID[1,16]:=10 ; VID[2,16]:=14 ; VID[3,16]:=4 ;(* n13 *)
VID[1,17]:=11 ; VID[2,17]:=14 ; VID[3,17]:=4 ;(* n14 *)
VID[1,18]:=8 ; VID[2,18]:=22 ; VID[3,18]:=4 ;(* n21 *)
VID[1,19]:=9 ; VID[2,19]:=22 ; VID[3,19]:=4 ;(* n22 *)
VID[1,20]:=10 ; VID[2,20]:=22 ; VID[3,20]:=4 ;(* n23 *)
VID[1,21]:=11 ; VID[2,21]:=22 ; VID[3,21]:=4 ;(* n24 *)
VID[1,22]:=11 ; VID[2,22]:=48 ; VID[3,22]:=4 ;(* a *)
VID[1,23]:=12 ; VID[2,23]:=48 ; VID[3,23]:=4 ;(* b *)
VID[1,24]:=13 ; VID[2,24]:=48 ; VID[3,24]:=4 ;(* SEMENTE 1 *)
VID[1,25]:=14 ; VID[2,25]:=48 ; VID[3,25]:=4 ;(* SEMENTE 2 *)
VID[1,26]:=15 ; VID[2,26]:=48 ; VID[3,26]:=4 ;(* # de sim. *)
VID[1,27]:=16 ; VID[2,27]:=48 ; VID[3,27]:=4 ;(* acresc a *)
VID[1,28]:=17 ; VID[2,28]:=48 ; VID[3,28]:=4 ;(* acresc b *)
VID[1,29]:=18 ; VID[2,29]:=48 ; VID[3,29]:=8 ;(* arquivo *)
ClrScr;
REPEAT
  for I[1]:=1 to 8 do F[I[1]]:=0;
  C[3]:='0';
  I[7]:=1;
  I[6]:=0; (* SIMULACAO *)
  for I[1]:=1 to ((23*80)-1) do mem[B[1]:(I[1]*2)+1]:=I[8];
  window(1,1,80,25);
  ClrScr;
  BOX(5,10,19,60);
  Window(11,6,67,23);
  ClrScr;
  gotoXY(2,1);
  Writeln('SIMULACAO DE MONTE CARLO - Metodo Congruencial Misto');
  Writeln;
  Writeln(' Inserir os PARAMETROS da');
  Writeln(' Distribuicao MULTINOMIAL:');
  Write(' ');
  WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=25; End;
  INTR($10,REGS);
  Writeln;
  Writeln(' GRUPOS AB BA');
  Write(' ');
  WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=25; End;
  INTR($10,REGS);
  Writeln;
  Writeln(' (0,0)');
  Writeln(' (0,1)');
  Writeln(' (1,0)');
  Writeln(' (1,1)');
  Write(' ');
  WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=25; End;
  INTR($10,REGS);
  VLINE(10,20,7);
  Writeln;Write(' somente valores ABSOLUTOS');
  gotoXY(32,5); Write(' (A * SEMENTE) + B MOD M');
  gotoXY(33,7); Write(' Pseudo-Aleatorios');
  gotoXY(33,8); Write('Metodo:Busca Sequencial');
  gotoXY(33,10); Write('Inserir:');
  gotoXY(33,11); Write(' a - 2847');
  gotoXY(33,12); Write(' b - 5640');
  gotoXY(33,13); Write('SEMENTE (1) - 5836');
  gotoXY(33,14); Write('SEMENTE (2) - 7496');
  gotoXY(33,15); Write('# de simul. - 1000');
  gotoXY(33,16); Write(' acresc. a - 500');
  gotoXY(33,17); Write(' acresc. b - 250');
  gotoXY(33,18); Write(' Arquivo - ');
  for I[1]:=14 to 21 do for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do

```

```

begin
  gotoXY(VID[2,I[1]],VID[1,I[1]]);
  WITH REGS do begin AL:=32; AH:=09; BL:=I[9]; BH:=00; CX:=VID[3,I[1]]; end;
  INTR($10,REGS);
end;
for I[1]:=22 to 29 do for I[2]:=1 to VID[3,I[1]] do
  mem[B[1]:=((VID[1,I[1]]+4)*160)+25+((VID[2,I[1]]+I[2]-4)*2)]:=I[9];
I[7]:=14;
I[6]:=0;
REPEAT
  gotoXY(VID[2,I[7]]+I[6],VID[1,I[7]]);
  REGS.AH:=00;
  INTR($16,REGS);
  if REGS.AL=00 then
    Case REGS.AH of
      83 :begin
        for I[1]:=I[6]+1 to VID[3,I[7]] do
          mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1]+8)*2)]:=
            mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+I[1]+9)*2)];
          mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+((VID[2,I[7]]+VID[3,I[7]]+8)*2)]:=32;
        end;
      75 :begin
        if I[6]=0 then
          begin
            if I[7]=14 then I[7]:=29 else I[7]:=I[7]-1;
            I[6]:=VID[3,I[7]]-1;
          end
        else
          I[6]:=I[6]-1;
        end;
      77 :begin (* right arrow *)
        if I[6]=VID[3,I[7]]-1 then
          begin
            if I[7]=29 then I[7]:=14 else I[7]:=I[7]+1;
            I[6]:=0;
          end
        else
          I[6]:=I[6]+1;
        end;
      72 :begin (* up arrow *)
        if I[7]=14 then I[7]:=29 else I[7]:=I[7]-1;
      end;
      80 :begin (* down arrow *)
        if I[7]=29 then I[7]:=14 else I[7]:=I[7]+1;
      end;
    END
  ELSE
    Case REGS.AL of
      32 : begin
        mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+(I[6]*2)+((VID[2,I[7]]+9)*2)]:=REGS.AL;
        I[6]:=I[6]+1;
        if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
        if I[7]>29 then I[7]:=14;
      end;
      48..57 : begin
        mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+(I[6]*2)+((VID[2,I[7]]+9)*2)]:=REGS.AL;
        I[6]:=I[6]+1;
        if I[6]>(VID[3,I[7]]-1) then begin I[7]:=I[7]+1; I[6]:=0; end;
        if I[7]>29 then I[7]:=14;
      end;
      58..167: if I[7]=29 then
        begin
          mem[B[1]:=((VID[1,I[7]]+4)*160)+(I[6]*2)+((VID[2,I[7]]+9)*2)]:=REGS.AL;
          I[6]:=I[6]+1;
          if I[6]>VID[3,I[7]]-1 then begin I[7]:=14; I[6]:=0; end;
        end;
      13 : begin
        if REGS.AH=28 then
          case I[7] of

```

```

29: I[7]:=14;
14..28: I[7]:=I[7]+1;
end;
I[6]:=0;
end;
END;
UNTIL (REGS.AL=27) or (REGS.AH=64);
If REGS.AH=64 then
Begin
for I[1]:=14 to 29 do
Begin
SS[I[1]]:='';
for I[2]:=0 to VID[3,I[1]] do
if mem[B[1]:((VID[1,I[1]]+4)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2]+9)*2)]>32 then
SS[I[1]]:=concat(SS[I[1]],
chr(mem[B[1]:((VID[1,I[1]]+4)*160)+((VID[2,I[1]]+I[2]+9)*2)]));
End;
for I[1]:=14 to 21 do val(SS[I[1]],I[I[1]+7],I[5]);
val(SS[22],I[16],I[5]);
val(SS[23],I[17],I[5]);
val(SS[24],I[13],I[5]);
val(SS[25],I[14],I[5]);
val(SS[26],N_SIM,I[5]);
val(SS[27],ACRESC_A,I[5]);
val(SS[28],ACRESC_B,I[5]);
for I[1]:=21 to 28 do I[I[1]+10]:=I[I[1]];
I[10]:=I[21]+I[22]+I[23]+I[24];
I[11]:=I[25]+I[26]+I[27]+I[28];
ARQUIVO:=concat(SS[29],'.TXT');
for I[1]:=1 to 4 do R[I[1]]:=I[20+I[1]]/I[10];
T[1,1,1]:=-32768;
T[1,2,4]:=32767;
for I[1]:=1 to 3 do
begin
T[1,2,I[1]]:=T[1,1,I[1]]+trunc(R[I[1]]*65535);
T[1,1,I[1]+1]:=T[1,2,I[1]]+1;
end;
I[19]:=I[13];
for I[1]:=1 to 4 do R[I[1]]:=I[24+I[1]]/I[11];
T[2,1,1]:=-32768;
T[2,2,4]:=32767;
for I[1]:=1 to 3 do
begin
T[2,2,I[1]]:=T[2,1,I[1]]+trunc(R[I[1]]*65535);
T[2,1,I[1]+1]:=T[2,2,I[1]]+1;
end;
I[15]:=I[14];
WINDOW(1,1,80,25);
WINDOW(42,10,80,24);
ClrScr;
WINDOW(1,1,80,25);
BOX(11,44,14,36);
gotoXY(1,1);
Writeln(' ** Amostra SIMULADA **');
Writeln;
Writeln(' Grupos AB BA');
Write;
WITH REGS do Begin AL:=196; AH:=09; BL:=I[8]; BH:=00; CX:=28; End;
INTR($10,REGS);
Writeln;
WINDOW(2,5,29,10);
ClrScr;
Writeln(' (0,0)');
Writeln(' (0,1)');
Writeln(' (1,0)');
Writeln(' (1,1)');
WINDOW(1,1,80,25);
BOX(2,1,7,29);
VLINE(2,11,7);

```

```

for I[5]:=1 to N_SIM do
  Begin
    for I[1]:=1 to 8 do F[I[1]]:=0;
    for I[1]:=1 to I[10] do
      Begin
        I[18]:=((I[16]+((I[2]-1)*ACRESC_A))*I[19])+(I[17]+((I[2]-1)*ACRESC_B))) MOD 65535;
        I[19]:=I[18];
        for I[2]:=1 to 4 do
          if (I[18]>=T[1,1,I[2]]) and (I[18]<=T[1,2,I[2]]) then F[I[2]]:=F[I[2]]+1;
        End;
      for I[1]:=1 to I[11] do
        begin
          I[20]:=((I[16]+((I[2]-1)*ACRESC_A))*I[15])+(I[17]+((I[2]-1)*ACRESC_B))) MOD 65535;
          I[15]:=I[20];
          for I[2]:=1 to 4 do if (I[20]>=T[2,1,I[2]]) and (I[20]<=T[2,2,I[2]]) then
            F[I[2]+4]:=F[I[2]+4]+1;
          end;
        end;
        I[7]:=1;
        I[6]:=0;
        for I[1]:=1 to 8 do begin
          if F[I[1]]=0 then F[I[1]]:=0.000001;
          I[20+I[1]]:=trunc(F[I[1]]);
        end;
        I[10]:=trunc(F[1])+trunc(F[2])+trunc(F[3])+trunc(F[4]);
        I[11]:=trunc(F[5])+trunc(F[6])+trunc(F[7])+trunc(F[8]);
        WINDOW(1,1,80,25);
        WINDOW(15,5,27,8);
        ClrScr;
        Writeln(I[21]:3,' ',I[25]:3);
        Writeln(I[22]:3,' ',I[26]:3);
        Writeln(I[23]:3,' ',I[27]:3);
        Write(I[24]:3,' ',I[28]:3);
        R[11]:=(F[2]+F[7])/(F[2]+F[3]+F[6]+F[7]);
        R[12]:=(F[2]+F[3]+F[6]+F[7])/2;
        R[13]:=(F[2]+F[3]+F[6]+F[7])/4;
        R[14]:=SQRT(F[2]+F[7]-R[12])/R[13];
        R[15]:=(F[2]*F[7])/(F[3]*F[6]);
        R[16]:=(1/F[2])+(1/F[7])+(1/F[3])+(1/F[6]);
        R[17]:=F[3]-F[2];
        R[18]:=F[1]+F[5];
        R[19]:=F[2]+F[6];
        R[20]:=F[3]+F[7];
        R[21]:=F[4]+F[8];
        R[22]:=F[1]+F[2]+F[3]+F[4];
        R[23]:=F[5]+F[6]+F[7]+F[8];
        R[24]:=F[2]+F[3];
        R[25]:=F[6]+F[7];
        R[26]:=R[22]+R[23];
        R[27]:=(R[22]*(R[20]-R[19]))/R[26];
        R[28]:=(R[22]*R[23]*((R[20]+R[19])-(SQRT(R[20]-R[19])/R[26])))/(R[26]*(R[26]-1));
        R[29]:=(ABS(R[17]-R[27])-0.5)/SQRT(R[28]);
        R[30]:=(SQRT(F[2]-((F[2]+F[3])*R[19]/(R[24]+R[25])))/F[2])+
          (SQRT(F[3]-((F[2]+F[3])*R[20]/(R[24]+R[25])))/F[3])+
          (SQRT(F[6]-((F[6]+F[7])*R[19]/(R[24]+R[25])))/F[6])+
          (SQRT(F[7]-((F[6]+F[7])*R[20]/(R[24]+R[25])))/F[7]);
        R[31]:=2*((F[2]*ln(F[2]*(R[24]+R[25])/R[19]/R[24]))+
          (F[3]*ln(F[3]*(R[24]+R[25])/R[20]/R[24]))+
          (F[6]*ln(F[6]*(R[24]+R[25])/R[19]/R[25]))+
          (F[7]*ln(F[7]*(R[24]+R[25])/R[20]/R[25])));
        R[32]:=(SQRT(ABS((F[2]*F[7])-(F[6]*F[3]))-(0.5*(R[24]+R[25]))*(R[24]+R[25]))/
          (R[19]*R[20]*R[24]*R[25]));
        R[33]:=(F[1]*F[8])/(F[4]*F[5]);
        R[34]:=(1/F[1])+(1/F[8])+(1/F[4])+(1/F[5]);
        R[35]:=((F[1]+F[2])*(F[7]+F[8]))/((F[3]+F[4])*(F[5]+F[6]));
        R[36]:=(1/(F[1]+F[2]))+(1/(F[7]+F[8]))+(1/(F[3]+F[4]))+(1/(F[5]+F[6]));
        WINDOW(45,12,77,24);
        ClrScr;
        writeln(' ** SIMULACAO : ',I[5],' **');
        NORMAL(R[40],ln(R[33])/SQRT(R[34]));
      end
    end
  end
end

```

```

writeln(' Teste da INTERACAO : ',ABS(R[40]):5:4);
NORMAL(R[41],ln(R[35])/SQRT(R[36]));
writeln(' Teste com 1o.PERIODO : ',ABS(R[41]):5:4);
BINOMIAL(R[42],I[22]+I[27],I[22]+I[23]+I[26]+I[27]);
writeln(' Teste de McNEMAR : ',ABS(R[42]):5:4);
If (R[14]<0.000001) OR (R[14]>100) then
  If R[14]>100 then R[43]:=0 Else R[43]:=1
  Else QUI(R[43],1,R[14]);
writeln(' aproximacao X2 : ',ABS(R[43]):5:4);
NORMAL(R[44],ln(R[15])/SQRT(R[16]));
writeln(' Teste de MAINLAND-GART : ',ABS(R[44]):5:4);
If (R[30]<0.000001) OR (R[30]>100) then
  If R[30]>100 then R[45]:=0 Else R[45]:=1
  Else QUI(R[45],1,R[30]);
writeln(' Teste X2 de PEARSON : ',ABS(R[45]):5:4);
If (R[31]<0.000001) OR (R[31]>100) then
  If R[31]>100 then R[46]:=0 Else R[46]:=1
  Else QUI(R[46],1,R[31]);
writeln(' Teste X2 de VEROSSIM. : ',ABS(R[46]):5:4);
If (R[32]<0.000001) OR (R[32]>100) then
  If R[32]>100 then R[47]:=0 Else R[47]:=1
  Else QUI(R[47],1,R[32]);
writeln(' Teste X2 de YATES : ',ABS(R[47]):5:4);
If ((R[24]<100) and (R[25]<100)) then (* 70 *)
begin
  FISHER(R[48],I[22]+I[23],I[26]+I[27],I[22],I[27]);
  writeln(' Teste de FISHER : ',ABS(R[48]):5:4);
end;
NORMAL(R[49],R[29]);
writeln(' Teste de PRESCOTT : ',ABS(R[49]):5:4);
If ((R[24]<85) and (R[25]<85)) then begin
  PRESCOTT(R[50],abs(I[23]-I[22]),I[23]+I[27],I[21]+I[25]+I[24]+I[28],
    I[22]+I[26],I[21]+I[22]+I[23]+I[24]);
  writeln(' pequenas amostras : ',ABS(R[50]):5:4);
end;
R[50]:=1;
assign(ARQ,ARQUIVO);
if I[5]=1 then Rewrite(ARQ) else Append(ARQ);
writeln(ARQ,ABS(R[40]):5:4,' 1 ');
writeln(ARQ,ABS(R[41]):5:4,' 2 ');
writeln(ARQ,ABS(R[42]):5:4,' 3 ');
writeln(ARQ,ABS(R[43]):5:4,' 4 ');
writeln(ARQ,ABS(R[44]):5:4,' 5 ');
writeln(ARQ,ABS(R[45]):5:4,' 6 ');
writeln(ARQ,ABS(R[46]):5:4,' 7 ');
writeln(ARQ,ABS(R[47]):5:4,' 8 ');
if ((R[24]<100) and (R[25]<100)) then
  writeln(ARQ,ABS(R[48]):5:4,' 9 ');
  writeln(ARQ,ABS(R[49]):5:4,' 10 ');
  if ((R[24]<85) and (R[25]<85)) then
    writeln(ARQ,ABS(R[50]):5:4,' 11 ');
close(ARQ);
End;
for I[1]:=1 to 4 do write(chr(7));
End;
UNTIL REGS.AL=27;
window(1,1,80,25);
ClrScr;
END.

```