

TESTES MULTINOMIAIS ALEATORIZADOS: UMA APLICAÇÃO NO EQUILÍBRIO GENÉTICO DE HARDY-WEINBERG

André Jalles MONTEIRO¹
José Eduardo CORRENTE²

- RESUMO: A aplicação da estatística qui-quadrado (X^2) no teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg é bem conhecida por ter baixo poder no caso de pequenas amostras, principalmente quando trata-se de alelos raros. O presente trabalho tem como objetivo apresentar um teste aleatorizado para ensaios multinomiais, buscando um maior número de pontos na região de rejeição para a minimização do viés encontrado na aplicação de estatísticas com convergência assintótica. Uma aplicação ao teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg é sugerida.
- PALAVRAS-CHAVE: testes discretos aleatorizados, adequabilidade de ajuste, equilíbrio genético de Hardy-Weinberg.

Introdução

Ensaio multinomial são caracterizados por experimentos cujos resultados podem ser definidos em categorias disjuntas e independentes, em que a probabilidade de ocorrência das respectivas categorias são fixas. Neste caso, o número amostral de observações em cada categoria é uma estatística suficiente e completa para tais probabilidades.

Os testes de adequabilidade de ajuste são comumente reduzidos a estruturas de ensaios multinomiais, em que a estatística qui-quadrado

1 Departamento de Estatística e Matemática Aplicada, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – CE – Brasil, 60021-970. jalles@ufc.br

2 Departamento de Ciências Exatas, ESALQ/Universidade de São Paulo – USP, Piracicaba – SP – Brasil, 13418-900. jecorren@carpa.ciagri.usp.br

(X^2), apresentada em Pearson (1900), é a mais tradicional estatística utilizada em tais testes, que é dada por:

$$X^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i},$$

em que O_i e E_i são respectivamente, o número de observações e o seu valor esperado na i -ésima categoria. Havendo necessidade de estimações, o valor E_i é calculado pelo critério do mínimo valor para X^2 , quando a hipótese em teste é considerada verdadeira. Este critério de estimação é utilizado para proteger a hipótese em teste de uma falsa rejeição, sendo essa hipótese rejeitada para valores grandes de X^2 . Tal estatística, quando a hipótese em teste não necessita de estimações, possui distribuição assintótica Qui-quadrado com $k-1$ graus de liberdade, sendo mantido, no referido trabalho, o mesmo número de graus de liberdade nos casos de necessidade de estimações. Essa manutenção, acarreta na superestimação do nível de significância associado ao teste.

Uma aplicação da estatística X^2 , em que se faz necessário a estimação do valor esperado, está no teste de independência em tabelas de contingência 2×2 . Em Fisher (1922, 1924) são discutidos a influência do método de estimação bem como a alteração no número de graus de liberdade da distribuição Qui-quadrado, para a qual converge a estatística X^2 .

Em relação ao método de estimação, é mostrado em Fisher (1924) que qualquer método consistente satisfaz a convergência assintótica, sendo sugerido o critério de máxima verossimilhança como um bom substituto para o critério do mínimo valor de X^2 . Na correção do número de graus de liberdade, é mostrado em Fisher (1922) que a necessidade de estimação reduz o número de graus de liberdade. No teste de independência em uma tabela contendo r linhas e c colunas é sugerido $(c-1)(r-1)$ graus de liberdade. Tal mudança encontra-se formalmente provada em Cramér (1946).

Em Cochran (1952), encontra-se um questionamento na utilização da estatística X^2 , sendo observado que a convergência de tal estatística, em casos de necessidade de estimação de parâmetros, depende do método de estimação, sendo associado como critério natural de estimação o que gera o mínimo valor para a estatística X^2 . Nesse trabalho, após uma comparação entre a estatística do logaritmo da razão de verossimilhança, G^2 , e X^2 é sugerido G^2 como melhor em

diversas situações, tais como no caso de amostras pequenas quando a hipótese alternativa está previamente especificada.

Em Cressie & Read (1984) é apresentada uma família de estatísticas com convergência assintótica Qui-quadrado, em que muitas estatísticas utilizadas em testes de adequabilidade de ajuste são casos particulares. Essa família, parametrizada por λ , é dada por:

$$2nI^\lambda = \frac{2}{\lambda(\lambda+1)} \sum_i \left\{ O_i \left[\left(\frac{O_i}{E_i} \right)^\lambda - 1 \right] \right\}.$$

No caso particular $\lambda = 1$, tem-se a estatística X^2 e quando $\lambda \rightarrow 0$, (definindo-se por continuidade) tem-se a estatística G^2 . Quando se faz necessário estimações para o cálculo dos valores esperados, o critério do mínimo valor para a estatística em questão é apresentado como natural, sendo porém admitido o critério da máxima verossimilhança no caso de grandes amostras. O caso particular $\lambda = 2/3$ é apresentado, nesse trabalho, como sugestão da melhor estatística para testes de adequabilidade de ajuste.

Uma razoável diferença entre o nível de significância proposto e o valor real, na aplicação de estatísticas com distribuição assintótica Qui-quadrado, é encontrada no caso de amostras de pequeno porte, sendo sugerido em trabalhos como Tate & Hyer (1973) e Radlow & Alf (1975), procedimentos que tornam exato o nível de significância do teste.

Pode ser visto em Tate & Hyer (1973), um mecanismo de ordenação do espaço amostral que é sugerido para testes multinomiais com hipótese em teste simples e hipótese alternativa o complementar do espaço paramétrico: as probabilidades dos pontos pertencentes ao espaço amostral são dispostas em ordem de magnitude, tomando-se como verdadeira a hipótese em teste, sendo o nível de significância associado ao valor observado (p-valor) dado pelo acúmulo das probabilidades iguais ou inferiores à probabilidade associada ao valor observado.

Já em Radlow & Alf (1975), para aplicação em testes semelhantes ao apresentado anteriormente, a ordenação do espaço amostral é construída através da distância X^2 tomada como divergência entre o ponto observado e o valor esperado, sendo o nível de significância associado ao valor observado (p-valor) dado pelo acúmulo das probabilidades dos pontos que possuem divergência igual

ou superior à divergência associada ao valor observado. Em Chapman (1976), uma comparação entre a ordenação do espaço amostral utilizando as estatísticas X^2 e G^2 como medidas de divergência entre os valores observados e esperados sob equiprobabilidade, mostra que a menor distância entre o tamanho exato do teste e o sugerido por tais estatísticas é obtida com a estatística X^2 , sendo o teste exato obtido com a ordenação sugerida em Tate & Hyer (1973).

A busca por uma ordenação ótima do espaço amostral, bem como a aleatorização da decisão é visto em Tocher (1950) como sendo a extensão necessária para a aplicação da Teoria de Neyman-Pearson em testes com variáveis discretas.

Desse modo, o presente trabalho tem por objetivo adaptar o algoritmo apresentado em Tocher (1950) para o teste de independência em tabelas de contingência 2×2 , no teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg. Esse mecanismo é comparado com a utilização da estatística X^2 , cujo mecanismo de ordenação do espaço amostral é apresentado em Radlow & Alf (1975), porém aleatorizado, para que sejam obtidos iguais níveis de significância.

Equilíbrio genético de Hardy-Weinberg

Em uma população de indivíduos, sendo observado um loco, cujos genes são formados por dois únicos alelos “A” e “a”, as frequências genotípicas “AA”, “Aa” e “aa”, quando em equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, são dadas por θ^2 , $2\theta(1-\theta)$ e $(1-\theta)^2$, respectivamente, em que $\theta \in [0, 1]$ é a frequência do alelo “A” e $1-\theta$ a frequência do alelo “a”.

Associando-se (X_1, X_2, X_3) às frequências genotípicas, “AA”, “Aa” e “aa”, respectivamente, obtidas de uma amostra com n indivíduos selecionados aleatoriamente, tem-se o vetor aleatório em questão com distribuição Multinomial de parâmetros n e $\theta = (\theta_1, \theta_2, \theta_3)$, com espaço paramétrico dado por:

$$\Theta = \{(\theta_1, \theta_2, \theta_3): \theta_i \in [0,1] \text{ e } \theta_1 + \theta_2 + \theta_3 = 1\},$$

em que o subconjunto do espaço paramétrico, associado ao equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, é dado por: $\Theta_0 = \{(\theta_1, \theta_2, \theta_3) \in \Theta : 4\theta_1\theta_3 = (\theta_2)^2\}$.

Como no caso do teste de independência em tabelas de contingência, a estatística X^2 é bastante utilizada, tendo, no caso particular de um loco com dois alelos, convergência assintótica Qui-quadrado com 1 grau de liberdade. Porém, devido a baixa eficiência dessa estatística no caso de pequenas amostras quando existe necessidade de estimações (Cochran, 1952), bem como outras estatísticas alternativas com convergência assintótica Qui-quadrado, mecanismos alternativos foram apresentados.

Em Levene (1949), é apresentada a distribuição exata do número de homozigotos, condicionada à distribuição alélica, em um loco cujos genes são formados por múltiplos alelos. A estatística de teste, definida nesse trabalho, associa a distância entre o número de homozigotos encontrado na amostra e o número de homozigotos esperado sob hipótese de equilíbrio genético. Mostra-se que tal estatística possui distribuição assintótica normal.

Em Haldane (1954) é apresentada a distribuição do número de heterozigotos para aplicação a locos com somente dois alelos. A distribuição alélica é tomada como variável condicionante, observando-se, então, a distribuição do número de heterozigotos supostamente tomada como recombinações das quantidades alélicas observadas. Nesse trabalho, é apresentada uma estatística de teste baseada na diferença entre o quadrado do número de heterozigotos e quatro vezes o produto do número de homozigotos, ajustado para que o valor esperado dessa distância seja nulo.

A distribuição do número de heterozigotos, condicionada à distribuição alélica, está generalizada para alelos múltiplos em Chapco (1976), em que é apresentado um procedimento exato para testar o equilíbrio genético. Tal mecanismo é visto em Elston & Forthofer (1977) como análogo ao proposto em Fisher (1935) para testes de independência em tabelas de contingência 2x2. Em Elston & Forthofer (1977) são comparados o teste exato e quatro estatísticas com convergência assintótica Qui-quadrado. A comparação é realizada por intermédio do cálculo do nível de significância para 20 possíveis valores observados em 15 possíveis tamanhos de amostra, concluindo-se que os níveis de significância das estatísticas eram razoavelmente diferentes do teste exato.

Nos trabalhos de Louis & Dempster (1987) e Guo & Thompson (1992), são criados algoritmos para o cálculo exato do nível de significância do teste de equilíbrio genético, utilizando a distribuição do número de heterozigotos, condicionada à distribuição alélica. Assim como em Elston & Forthofer (1977) e Chapco (1976), não é mencionado qualquer mecanismo de aleatorização para compor um teste exato, o que contraria o exposto em Tocher (1950) para testes discretos.

Alguns critérios para comparação de testes são citados em Emigh (1980), que em ordem de importância são: poder do teste, sensibilidade ao nível de significância e convergência assintótica. Nesse trabalho o mecanismo exato (Elston & Forthofer, 1977) é comparado com algumas estatísticas com convergência assintótica Qui-quadrado, em que é concluído serem essencialmente semelhantes na ordenação dos possíveis valores observados, em relação à hipótese de equilíbrio, com exceção para certas específicas frequências genotípicas.

Em Maiste & Weir (1995) o teste de equilíbrio genético é estendido para dois locos, em que são comparados o mecanismo exato do número de heterozigotos, um teste multinomial exato e três estatísticas: X^2 , G^2 e a estatística $2nI^{2/3}$ (Cressie & Read, 1984). Concluiu-se que os testes exatos são superiores aos que utilizam estatísticas com convergência assintótica, porém, para grandes amostras, todos os testes são semelhantes.

Um mecanismo que utiliza conjuntamente a distância entre o número de heterozigotos observado na amostra e o esperado, sob o equilíbrio genético, bem como a probabilidade associada a obtenção de tal número de heterozigotos condicionada à distribuição alélica, é apresentado em Meulepas (1999). Mostra-se que tal combinação apresenta melhor cálculo do nível de significância para testar o equilíbrio genético, em relação à simples observação do número de heterozigotos, condicionada à distribuição alélica, tal como é apresentado em Elston & Forthofer (1977).

No presente trabalho é mostrado que, quando na construção de um discriminante no espaço amostral em pontos de rejeição e pontos de não rejeição, com um nível de significância pré-estabelecido as metodologias apresentadas como exatas possuem regiões de rejeição muito semelhantes às encontradas na aplicação da estatística X^2 . Assim, muitos dos problemas apresentados pelas estatísticas com convergência assintótica Qui-quadrado, quando na aplicação de pequenas amostras, não são corrigidos pelo mecanismo de teste dito exato.

Pode também ser salientado que no teste de independência em tabelas de contingência 2x2, assim como no teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, devido à hipótese em teste estar associada a um conjunto não convexo (Cohen & Sackrowitz, 1992), qualquer mecanismo de teste apresenta viés. Tem-se, em muitos pontos do espaço paramétrico relacionado à hipótese alternativa, um poder inferior ao tamanho do referido teste. Sendo o viés minimizado na adaptação do mecanismo sugerido em Tocher (1950) para o teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg.

Comparação de testes

Alternativamente à utilização de estatísticas com convergência assintótica, é sugerido em Fisher (1935) um mecanismo exato para testes de independência em tabelas de contingência 2×2 . Neste, os valores observados na tabela de contingência são comparados com todos os valores possíveis que possuem os mesmos valores marginais. Um questionamento em relação ao mecanismo exato proposto é encontrado em Tocher (1950). Nesse trabalho, é citado que testes para variáveis discretas necessitam de aleatorizações para que sejam obtidos níveis de significância exatos, sendo sugerido um algoritmo capaz de tornar o teste em tabelas de contingência 2×2 exato, qualquer que seja o nível de significância pré-estabelecido. Em Lancaster (1961), a aleatorização, também vista como necessária para testes com variáveis discretas, está associada a um mecanismo auxiliar de decisão.

Como pode ser visto em Elston & Forthofer (1977), o teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, está baseado nas probabilidades dos possíveis valores observados da distribuição genotípica, condicionado à distribuição alélica.

Para uma discussão inicial sobre o tamanho exato do teste apresentado em Elston & Forthofer (1977), que doravante será chamado de Teste Exato de Haldane, considerar-se-á uma amostra de 16 indivíduos em que é observado um loco, cujos genes são formados por dois únicos alelos “A” e “a”, sendo tomado como um possível ponto observado 1 homocigoto “AA”, 12 heterocigotos “Aa” e 3 homocigotos “aa”. Observando-se todos os outros pontos amostrais com igual distribuição alélica, 14 alelos “A” e 18 alelos “a”, tem-se: $\{(0,14,2), (1,12,3), (2,10,4), (3,8,5), (4,6,6), (5,4,7), (6,2,8), (7,0,9)\}$. Calculando-se as probabilidades condicionais, como apresentado em Elston & Forthofer (1977),

$$P[X_1 = x_1, X_2 = x_2, X_3 = x_3 \mid 2X_1 + X_2 = 2x_1 + x_2] = \frac{\binom{n}{x_1, x_2, x_3} 2^{x_2}}{\binom{2n}{2x_1 + x_2, 2x_3 + x_2}},$$

tem-se, respectivamente, os seguintes valores: $\{0,00417041; 0,0632512; 0,260911; 0,391367; 0,228297; 0,0489209; 0,00305755; 0,0000242663\}$. O nível de significância associado ao ponto observado $(1,12,3)$, acumulando-se as probabilidades igual ou inferior ao referido ponto, é dado por:
 $0,00417041+0,0632512+0,0489209+0,00305755+0,0000242663$
 $\cong 0,119424$.

Ampliando-se a construção do teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, com um nível de significância pré-estabelecido de $0,119424$ para o restante do espaço amostral com diferente distribuição alélica, tem-se na Figura 1 a região de pontos cujas probabilidades genotípicas acumuladas, condicionadas à distribuição alélica, não ultrapassam ao valor $0,119424$.

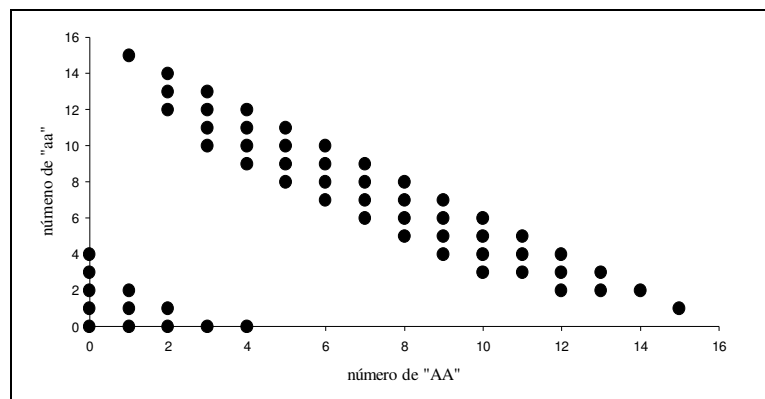


FIGURA 1 – Região de rejeição para o Teste Exato de Haldane com nível de significância $0,119424$.

Na Figura 2, tem-se o gráfico da função tamanho do teste, ou seja, o somatório das probabilidades dos pontos apresentados na Figura 1, para todos os possíveis valores paramétricos correspondente ao equilíbrio genético de Hardy-Weinberg (Θ_0), em função da frequência do alelo "A"(θ).

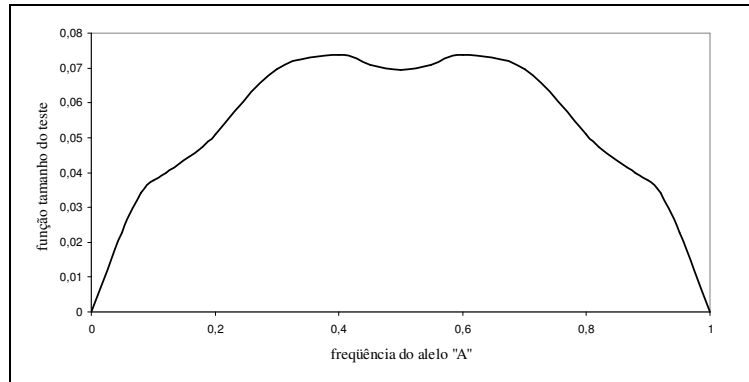


FIGURA 2 – Função tamanho do Teste Exato de Haldane com nível de significância 0,119424.

Pode ser visto que o máximo valor da função tamanho é de 0,0745 correspondente aos valores de $\theta \cong 0,3692$ e $\theta \cong 0,6308$. Tal fato torna o nível de significância do teste menor do que 0,119424. Esse fato é observado para todos os pontos do espaço amostral, caso seja tomado o nível de significância do teste o valor de significância (p-valor) associado ao ponto. Como pode ser visto em Tocher (1950) o tamanho real do teste para variáveis discretas será exato somente quando houver aleatorização.

Para que sejam comparados diferentes mecanismos de testes é imprescindível que ambos tenham o mesmo nível de significância. Para tanto, a região de rejeição do Teste Exato de Haldane deve ser construída de tal modo a não exceder um certo nível de significância pré-estabelecido. Inicialmente, será proposto um mecanismo que define um teste não aleatorizado, dividindo-se o espaço amostral em pontos favoráveis ou desfavoráveis ao equilíbrio.

No Teste Exato de Haldane, para cada subconjunto do espaço amostral da distribuição genotípica, com igual distribuição alélica, são calculadas as probabilidades dos possíveis valores amostrais condicionados à respectiva distribuição alélica. Tal região de rejeição é formada pelos pontos que estão associados às menores probabilidades condicionais, até a obtenção do maior valor possível acumulado que não exceda o nível de significância pré-estabelecido.

Para um teste alternativo utilizando-se a estatística X^2 , será adaptado o mecanismo de ordenação do espaço amostral apresentado em Radlow & Alf (1975) para o caso de hipótese nula composta,

correspondente ao equilíbrio genético de Hardy-Weinberg. Calcula-se para cada ponto do espaço amostral da distribuição genotípica o valor X^2 , com valor esperado estimado pelo critério da máxima verossimilhança. Tal região de rejeição, nesse caso, é formada pelos pontos que estão associados aos maiores valores de X^2 até a obtenção do maior número possível de pontos que, sendo acumuladas as probabilidades sob equilíbrio de Hardy-Weinberg, não exceda o nível de significância pré-estabelecido.

Na Figura 3 são apresentados os dois mecanismos para um caso particular, de uma amostra com 16 indivíduos considerando-se o nível de significância de 5%, em que é observado um loco cujos genes são formados por dois alelos “A” e “a”. As freqüências genotípicas “AA”, “Aa” e “aa” associadas à rejeição da hipótese de equilíbrio estão projetadas no plano das freqüências genotípicas “AA” e “aa”.

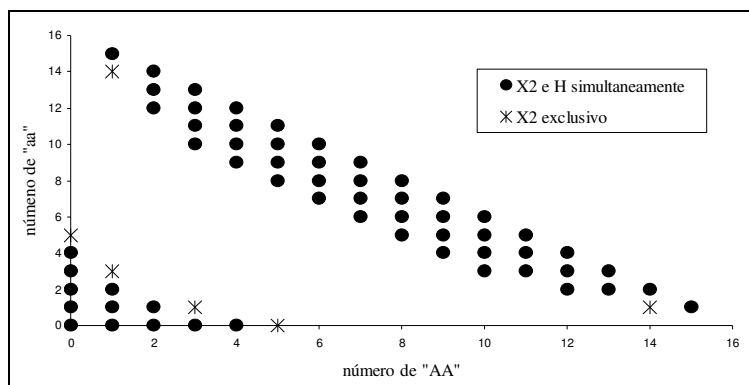


FIGURA 3 – Regiões de rejeição projetadas no plano das freqüências genotípicas “AA” e “aa”.

Como pode ser visto na Figura 3, o Teste Exato de Haldane apresenta um número de pontos inferior ao Teste X^2 , de tal modo que todos os pontos que compõe a região de rejeição do primeiro estão presentes na região de rejeição do segundo, sendo que, alguns pontos extras, que não pertencem a região de rejeição do Teste Exato de Haldane, pertencem a região de rejeição do Teste X^2 . Assim, no exemplo particular, devido à presença de pontos exclusivos na região de rejeição, pode-se notar um melhor poder de rejeição do teste X^2 . Tal

fato repete-se em muitos outros casos, com tamanhos de amostras diferentes, bem como outros níveis de significância.

Sendo possível a aleatorização de decisão, o Teste Exato de Haldane, com nível de significância pré-estabelecido será obtido por uma adaptação do mecanismo proposto em Tocher (1950) para teste de independência em tabelas de contingência 2×2 . De modo análogo ao teste não aleatorizado, para cada subconjunto do espaço amostral da distribuição genotípica, com igual distribuição alélica, são calculadas as probabilidades dos possíveis valores amostrais condicionadas à respectiva distribuição alélica. Tal região de rejeição é formada pelos pontos que estão associados às menores probabilidades condicionais até a obtenção do maior valor possível acumulado que não exceda o nível de significância pré-estabelecido, aleatorizando-se o próximo ponto que seria incluído na região de rejeição, para a obtenção do exato nível de significância pretendido.

Como exemplo, pode ser citado, no caso particular analisado anteriormente, o seguinte subconjunto do espaço amostral: $\{(0,8,8), (1,6,9), (2,4,10), (3,2,11), (4,0,12)\}$, que possuem a mesma distribuição alélica: 8 alelos "A" e 24 alelos "a". A distribuição genotípica, condicionada a distribuição alélica, para os respectivos valores é dada por: $\{0,3132; 0,4873; 0,1827; 0,0166; 0,0002\}$. Desse modo, caso o nível de significância seja 5%, os pontos $\{(3,2,11), (4,0,12)\}$ pertencem a região de rejeição, bem como o ponto $(2,4,10)$ aleatorizado em 0,1818, de tal modo que: $0,05 \cong 0,1818 \cdot 0,1827 + 0,0166 + 0,0002$.

Procedendo-se de modo análogo a todos os outros subconjuntos do espaço amostral, com igual distribuição alélica, a região de rejeição pode ser construída com pontos de rejeição, não rejeição e aleatorizados.

No mecanismo alternativo em que é utilizado a estatística X^2 , será aleatorizado o ponto seguinte que seria incluído no mecanismo de ordenação do espaço amostral apresentado em Radlow & Alf (1975) para o caso de hipótese nula composta, correspondente ao equilíbrio genético de Hardy-Weinberg. Tal ponto sendo incluído, sem aleatorização, na região de rejeição tornaria o real nível de significância do teste acima do pretendido. Sendo o nível de significância 5%, a região de rejeição será a mesma apresentada anteriormente, com a inclusão dos pontos: $\{(6,4,6), (2,12,2)\}$ aleatorizados em 0,4438.

As Figuras 4 e 5 mostram a aplicação dos respectivos mecanismos de aleatorização para o caso particular de uma amostra com 16 indivíduos, a um nível de significância 5%.

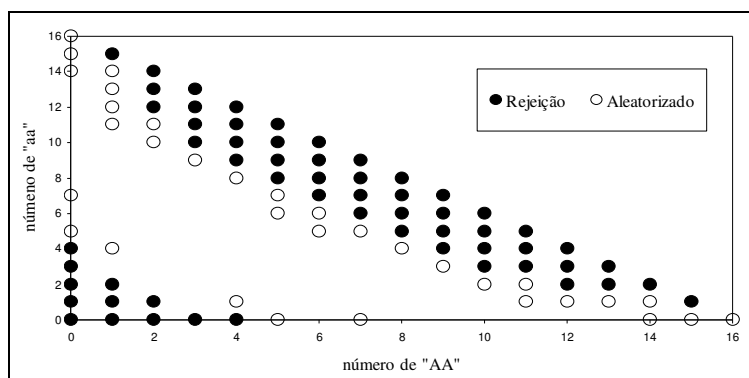


FIGURA 4 – Região de rejeição do teste Teste Exato de Haldane aleatorizado, projetadas no plano das freqüências genotípicas “AA” e “aa”.

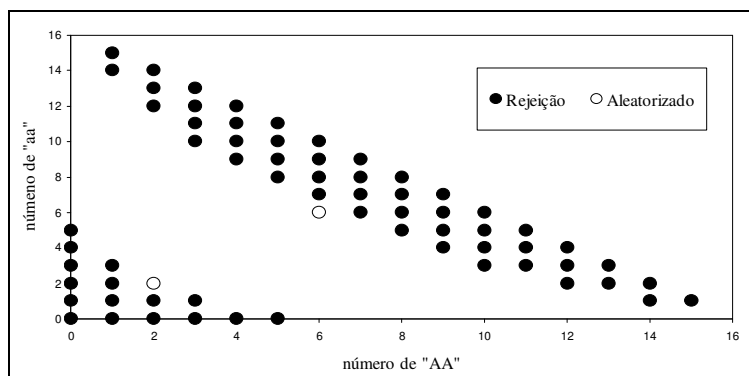


FIGURA 5 – Região de rejeição do Teste X^2 aleatorizado, projetadas no plano das freqüências genotípicas “AA” e “aa”.

Comparando-se as regiões de rejeição dos testes, pode-se notar que alguns pontos que fazem parte da região de rejeição do Teste X^2 , fazem parte parcialmente (aleatorizado) do Teste Exato de Haldane, que por sua vez inclui parcialmente alguns pontos que não fazem parte da região de rejeição do Teste X^2 . Desse modo, não é possível dizer que um dos testes é mais poderoso que o outro, pois, devido a constituição das regiões de rejeição, em alguns subconjuntos do espaço paramétrico, relacionado à hipótese de não existência do equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, tem-se alternadamente um dos testes apresentando um melhor poder de rejeição.

Procedendo-se uma reparametrização natural (Weir, 1996), visto do princípio genético, tem-se:

$$\begin{cases} \theta_1 = \theta^2 + \theta (1-\theta) \gamma \\ \theta_2 = 2 \theta (1-\theta) (1-\gamma) \\ \theta_3 = (1-\theta)^2 + \theta (1-\theta) \gamma \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} \theta = \frac{2 \theta_1 + \theta_2}{2} \\ \gamma = \frac{\theta_1 - (2 \theta_1 + \theta_2)^2}{(2 \theta_1 + \theta_2) (2 \theta_3 + \theta_2)} \end{cases},$$

em que θ é a frequência do alelo “A” e γ o índice de fixação, associado a auto fecundação. O novo espaço paramétrico é dado por:

$$\Delta = \{(\theta, \gamma) : \theta \in [0; 0,5], \gamma \in [-\theta/(1-\theta), 1] ; \theta \in (0,5; 1], \gamma \in [-(1-\theta)/\theta, 1]\},$$

e o teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg, nesse caso, é dado por:

$$H_0 : \gamma = 0 \quad H_A : \gamma \neq 0.$$

Estudando-se a função poder para casos particulares de γ , pode-se notar um melhor poder no Teste Exato de Haldane aleatorizado para valores positivos de γ , isso se deve ao fato da região de rejeição definida por tal teste conter muitos pontos aleatorizados na borda superior da região de rejeição, como pode ser visto nas Figuras 4 e 5. Porém, para valores negativos de γ , o Teste X^2 aleatorizado torna-se mais poderoso para um grande intervalo de valores de θ centrado em 0,5. Tal fato deve-se a presença de pontos na região de rejeição do Teste X^2 aleatorizado, que estão presentes apenas parcialmente na região de rejeição no Teste Exato de Haldane aleatorizado. Uma comparação do poder para os testes, com valores fixos de γ (0,1 e -0,1) é apresentada nas Figuras 6 e 7.

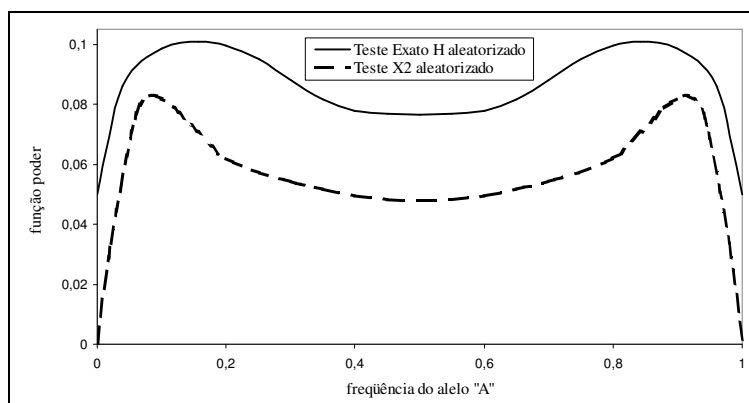


FIGURA 6 – Função poder dos testes aleatorizados no caso particular de $\gamma = 0,1$.

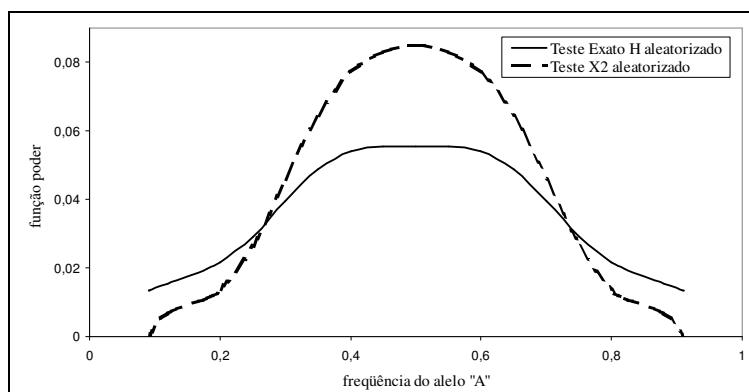


FIGURA 7 – Função poder dos testes aleatorizados no caso particular de $\gamma = -0,1$.

Discussão

O mecanismo de aleatorização da decisão é visto em Tocher (1950), bem como em Lancaster (1961), como necessário para a obtenção de um nível de significância exato para testes em distribuições discretas. Alguns trabalhos, tais como Elston & Forthofer (1977), Emigh (1980) ou Maistre & Weir (1995) mencionam comparações de mecanismos para o teste de equilíbrio genético de Hardy-

Weinberg sem a necessidade de uma aleatorização de decisão. Tal fato pode comprometer a conclusão quando trata-se de pequenas amostras, pois o nível de significância do Teste Exato de Haldane associado aos pontos do espaço amostral só é mantido quando outros pontos, que não possuem o mesmo valor da distribuição alélica, que está sob condicionante, são aleatorizados.

Com esse trabalho busca-se uma discussão sobre o teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg no caso de pequenas amostras, lançando um questionamento sobre o procedimento exato, sugerido em Elston & Forthofer (1977), que não está associado a uma necessidade de aleatorização, sendo tomado como melhor para o teste de equilíbrio genético por muitos trabalhos.

Assim, sendo aceito o princípio de aleatorização como uma forma natural de procedimento em testes discretos, pode-se adaptar tal aleatorização na busca por um menor viés no teste de equilíbrio genético de Hardy-Weinberg. Esse procedimento pode contornar, mesmo que parcialmente, problemas nas bordas do espaço paramétrico, que correspondem a presença de alelos raros.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos comentários e sugestões dos revisores que contribuíram para o enriquecimento deste trabalho.

MONTEIRO, A. J., CORRENTE, J. E. Randomized multinomial tests: an application to Hardy-Weinberg genetic equilibrium. *Rev. Mat. Estat.* (São Paulo), v.20, p.21-37, 2002.

- *ABSTRACT: Chi-squared statistics applied to Hardy-Weinberg genetic equilibrium is well known for having low power in small samples, particularly in cases of low frequency alleles. Therefore, this work aims to present a randomized tests for multinomial trials, searching for a greater number of points at the critical region in order to minimize the bias when statistics with asymptotic convergence are applied. An application to Hardy-Weinberg genetic equilibrium is suggested.*
- *KEYWORDS: randomized multinomial tests, goodness-of-fit, Hardy-Weinberg genetic equilibrium.*

Referências

- CHAPCO, W. An exact test of the Hardy-Weinberg law. *Biometrics*, v.32, p.183-189, 1976.
- CHAPMAN, J. W. A comparison of the X^2 , $-2\log R$, and multinomial probability criteria for significance tests when expected frequencies are small. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.71, p.854-863, 1976.
- COCHRAN, W. G. The χ^2 tests of goodness of fit. *Ann. Math. Stat.*, v.23, p.315-345, 1952.
- COHEN, A.; SACKROWITZ, H. B. An evaluation of some tests of trend in contingency tables. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.87, p.470-475, 1992.
- CRESSIE, N. A. C.; READ, T. R. C. Multinomial goodness-of-fit tests. *J. R. Stat. Soc. B*, v.46, p.440-464, 1984.
- CRAMÉR, H. *Mathematical methods of statistics*. Princeton: Princeton University Press, 1946. 575p.
- ELSTON, R. C.; FORTHOFER, R. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in small samples. *Biometrics*, v.33, p.536-542, 1977.
- EMIGH, T. H. A comparison of tests for Hardy-Weinberg equilibrium. *Biometrics*, v.36, p.627-642, 1980.
- FISHER, R. A. On the interpretation of χ^2 from contingency tables, and the calculation of P. *J. R. Stat. Soc.*, v.85, p.87-94, 1922.
- FISHER, R. A. The conditions under which chi square measures the discrepancy between observation and hypothesis. *J. R. Stat. Soc.*, v.87, p.442-450, 1924.
- FISHER, R. A. The logic of inductive inference. *J. R. Stat. Soc.*, v.98, p.34-54, 1935.
- GUO, S. W.; THOMPSON, E. A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics*, v.48, p.361-372, 1992.
- HALDANE, J. B. S. An exact test for randomness of mating. *J. Genet.*, v.52, p.631-635, 1954.
- LANCASTER, H. O. Significance tests in discrete distributions. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.56, p.223-234, 1961.
- LEVENE, H. On a matching problem arising in genetics. *Ann. Math. Stat.*, v.20, p.91-94, 1949.

- LOUIS, E. J.; DEMPSTER, E. R. An exact test for Hardy-Weinberg and multiple alleles. *Biometrics*, v.43, p.805-811, 1987.
- MAISTE, P. J.; WEIR, B. S. A comparison of tests for independence in the FBI RFLP data bases. *Genetica*, v.96, p.125-138, 1995.
- MEULEPAS, E. A p-value for an exact two-sided test of Hardy-Weinberg equilibrium. *Biom. J.*, v.41, p.499-505, 1999.
- PEARSON, K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of a variables in such that in can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philos. Mag.*, v.50, p.157-172, 1900.
- RADLOW, R.; ALF, E. F. An alternate multinomial assessment of the accuracy of the χ^2 test of goodness of fit. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.70, p.811-813, 1975.
- TATE, M. W.; HYER, L. A. Inaccuracy of the χ^2 test of goodness of fit when expected frequencies are smal. *J. Am. Stat. Assoc.*, v.68, p.503-511, 1973.
- TOCHER, K. D. Extension of the Neyman-Pearson theory of tests to discontinuos variates. *Biometrika*, v.37, p.130-144, 1950.
- WEIR, B. S. *Genetic Data Analysis II*. Sunderland: Sinauer Associates, 1996. 445p.

Recebido em 07.12.2000