

Análise de sobrevivência por Kaplan-Meier da idade ao primeiro parto de novilhas Nelore, na presença de censura à direita, com uso de dados simulados¹

Thaise Pinto de Melo², Elizângela Emídio Cunha³

¹Parte do projeto de iniciação científica executado pelo primeiro autor sob a coordenação do segundo autor

²Graduanda em Zootecnia, CCA – UFRN, Natal, RN. Bolsista PIBIC/CNPq. e-mail: thaise_p.melo@hotmail.com

³Departamento de Biologia Celular e Genética, Centro de Biociências, UFRN, Natal, RN. Brasil. e-mail: ecunha@cb.ufrn.br

Resumo: Foi simulado um total de 5.000 registros de tempo até o primeiro parto de novilhas Nelore, incluindo censura à direita e arranjos em diferentes rebanhos e cenários, a fim de serem avaliados pelo método não-paramétrico de Kaplan-Meier em análise de sobrevivência. O tempo, em dias, foi tomado como a variável dependente contínua; e a função de risco de Weibull de uma fêmea no tempo t incluiu as covariáveis rebanho (fixa) e touro (aleatória), com variância entre touros de 0,02 no cenário A e 0,08 no cenário B. Houve diferenças significativas ($P < 0,0001$) entre as curvas de sobrevivência dos rebanhos dentro dos cenários, indicando que a precocidade reprodutiva de suas fêmeas foi diferente.

Palavras-chave: bovino de corte, curva de sobrevivência, falha, método não-paramétrico

Survival analysis by Kaplan-Meier of the age at first calving from Nelore heifers, in the presence of right-censoring, using simulated data

Abstract: It was simulated a total of 5,000 time records until the first calving from Nelore heifers, including right-censoring and arranged in different herds and scenarios, aiming at being evaluated through the Kaplan-Meier non-parametric method in survival analysis. The time, in days, was taken as the continuous dependent variable; and the risk function of a female at time t included the covariates herd (fixed) and sire (random), with sire variance of 0.02 at the scenario A and 0.08 at the scenario B. There were significant differences ($P < 0.0001$) among the survival curves of the herds inside the scenarios, indicating that the reproductive precocity of their females was different.

Keywords: beef cattle, failure, non-parametric method, survival curve

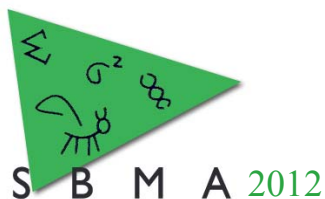
Introdução

A idade ao primeiro parto (IPP) é uma característica reprodutiva importante que, atualmente, vem sendo incluída nos objetivos de seleção dos programas de melhoramento genético da raça Nelore. Mas, no momento da avaliação, pode acontecer de algumas fêmeas do rebanho não terem ainda o registro do primeiro parto, tornando-se excluídas do processo. A análise de sobrevivência ao incorporar os registros de falha (fêmeas que pariram) e de censura (fêmeas que não pariram) parece adequada para avaliar a IPP.

Objetivou-se simular dados da IPP de fêmeas Nelore, incluindo censura à direita, e analisá-los por meio do método não-paramétrico de Kaplan-Meier a fim de estimar funções e curvas de sobrevivência associadas com o primeiro parto (evento) em diferentes rebanhos e cenários.

Material e Métodos

Foram simulados 5.000 registros de tempo até o primeiro parto (IPP) de fêmeas Nelore, distribuídos equitativamente por dois cenários, com uso do software “The Survival Kit v.6.0” (Ducrocq et al., 2010). Os cenários propostos tiveram 25 touros cada e diferiram entre si pela variância entre touros (σ_s^2): de 0,02 no cenário A; e 0,08 no cenário B. Tais valores de σ_s^2 foram escolhidos de modo a cobrir a ampla extensão (0,08 e 0,30) das estimativas de herdabilidade reportadas na literatura para a IPP da raça Nelore, sob modelos lineares mistos; e foram calculados usando a fórmula da herdabilidade efetiva de Yazdi et al. (2002), proposta para modelos de sobrevivência de riscos proporcionais e compatível com a análise clássica por modelos lineares mistos. Pressupondo-se o uso de inseminação artificial, cada touro gerou 100 filhas/cenário, totalizando 2.500 fêmeas/cenário, que distribuídas por cinco rebanhos, resultaram numa média de 500 vacas/rebanho/cenário.



IX Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal

João Pessoa, PB –20 a 22 de junho de 2012

Os tempos, em dias, até a ocorrência do primeiro parto (evento), foram obtidos assumindo-se: ausência de estação de monta para garantir partos durante todo o ano e tornar contínua a distribuição da variável tempo; número ilimitado de serviços por fêmea até a concepção; período de gestação de 290 dias (9,5 meses); e novilhas inseminadas a partir de 530 dias (17,4 meses) de idade, assegurando que não houvesse prenhez antes disso e nem partos antes de 820 dias. Neste sentido, foram estabelecidos: o início do estudo em 820 dias (≈ 27 meses), idade em que novilhas da raça Nelore estão aptas a parir; o tempo mediano de falha em 1.217 dias (≈ 40 meses); e o tempo máximo de falha em 1.460 dias (≈ 48 meses), inclusive, pois fêmeas que parem pela primeira vez após esta idade são tardias e devem ser descartadas do rebanho. Modificou-se a escala de tempo da IPP para o intervalo de 0 dia (820 dias) a 640 (1.460) dias, com mediana de 397 (1.217) dias, de modo a descontar o longo período inicial (820 dias) sem a ocorrência de parto para todas as novilhas. Logo, deve-se adicionar 820 dias aos resultados. Na simulação, os tempos entre 0 e 640 dias, inclusive, foram tempos de falha (“status” = 1), indicando que o evento ocorreu até o tempo final fixado; e os tempos de 640 dias foram tempos de censura (“status” = 0), o que significou que o evento teria ocorrido em qualquer tempo desconhecido e acima (à direita) desse tempo final. Assim, a censura foi à direita e do tipo I, pois até o tempo de censura algumas fêmeas não tiveram o parto (Colosimo & Giolo, 2006).

A variável aleatória contínua IPP ($t \geq 0$) seguiu a distribuição paramétrica de Weibull e a função de risco $h_{ij}(t)$ de uma novilha, filha do touro “j” e pertencente ao rebanho “i”, na dependência do tempo t , foi modelada segundo a equação: $h_{ij}(t) = h_0(t) \exp\{x'_{ij}\beta + s_j\}$, na qual: $h_0(t)$ é a função de risco de base de Weibull, descrita por $h_0(t) = \lambda\rho(\lambda t)^{\rho-1}$, sendo λ e ρ os parâmetros positivos de escala e forma, respectivamente; x'_{ij} é o vetor da covariável fixa rebanho “i” (de 1 a 5) que está relacionado ao vetor β de coeficientes de regressão desconhecidos; e s_j representa o efeito do j -ésimo touro (de 1 a 25) como covariável aleatória, sob distribuição normal de média 0 e variância σ_s^2 (Colosimo & Giolo, 2006), considerando-se os touros não-aparentados entre si. O parâmetro ρ foi simulado com o valor de 2,0, indicando um risco crescente para a fêmea de apresentar o evento de interesse com o passar do tempo.

Para obter o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência, $[\hat{S}(t)]$, utilizou-se o procedimento LIFETEST do SAS (“Statistical Analysis System”, versão 9.2), estratificando-se essa função por rebanho a fim de comparar as curvas de sobrevivência (ao evento) das fêmeas dos diferentes rebanhos (estratos), por meio do teste não-paramétrico Log-Rank.

Resultados e Discussão

Pela Figura 1, o modelo de Weibull foi empregado adequadamente na simulação da IPP, em ambos os cenários (A e B), pois os pontos dos gráficos de $\ln[-\ln[\hat{S}(t)]]$ versus $\ln(t)$, à esquerda, ficaram distribuídos de modo similar a uma linha reta – em conformidade com o descrito por Colosimo & Giolo (2006) para o modelo de Weibull – a partir de $\ln(t) = 4$, tempo correspondente a 54,6 (≈ 875) dias, quando houve a maior concentração dos dados. O percentual de fêmeas sem informação de IPP até o tempo final fixado (fêmeas sobreviventes ou censuradas) alcançou valor médio global de 18,40% (460 fêmeas) no cenário A e de 19,32% (483 fêmeas) no B, tendo sido diferente entre rebanhos dentro de cenário. Estas porcentagens foram próximas, apesar da discrepância nos valores de σ_s^2 .

No cenário A, o maior e o menor percentual de censura ficaram registrados nos rebanhos 2 (31,43%) e 1 (6,28%), respectivamente. No cenário B, o maior (29,57%) percentual de censura foi para o rebanho 5; e o menor (9,50%) para o rebanho 4. Houve homogeneidade entre as curvas de sobrevivência dos rebanhos (Figura 1, à direita) por aproximadamente 63 (883) dias, nos dois cenários. Depois disso, as curvas diferiram entre rebanhos dentro de cenário e de um cenário para o outro. Colosimo & Giolo (2006) ressaltam que as diferenças entre os estratos são estatisticamente identificáveis aplicando-se testes de hipótese. Pelas estatísticas Qui-quadrado para o teste Log-Rank, houve diferenças significativas ($P < 0,0001$) entre os rebanhos de ambos os cenários. Utilizando-se o método de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, ao nível de 5% de probabilidade, foram identificadas diferenças significativas entre os seguintes pares de rebanhos: 1 e 2; 1 e 3; 1 e 5; 2 e 3; 2 e 4; 3 e 5; 4 e 5 no cenário A; e entre 1 e 2; 1 e 4; 1 e 5; 2 e 3; 2 e 4; 3 e 4; 3 e 5; 4 e 5 no cenário B.

Rebanhos com curvas de sobrevivência que decrescem de forma rápida no tempo são os mais desejáveis economicamente, pois suas fêmeas parem pela primeira vez mais cedo; são mais precoces. No cenário A, o rebanho 1 teve a curva de decréscimo mais acentuado, com média e mediana da IPP de 345,4 e 333,0 (1.165,4 e 1.153) dias, respectivamente. No cenário B, a menor IPP média (340,9 ou 1.160,9 dias) e mediana (317 ou 1.137 dias) ficou com o rebanho 4. O rebanho 5 teve as fêmeas mais tardias nos dois cenários, pois sua curva de sobrevivência decresceu mais suavemente no tempo, com IPP média e mediana de 463,4 e 512 (1.283,4 e 1.332) dias no cenário A; e de 460,7 e 495 (1.280,7 e 1.315) dias no cenário B.

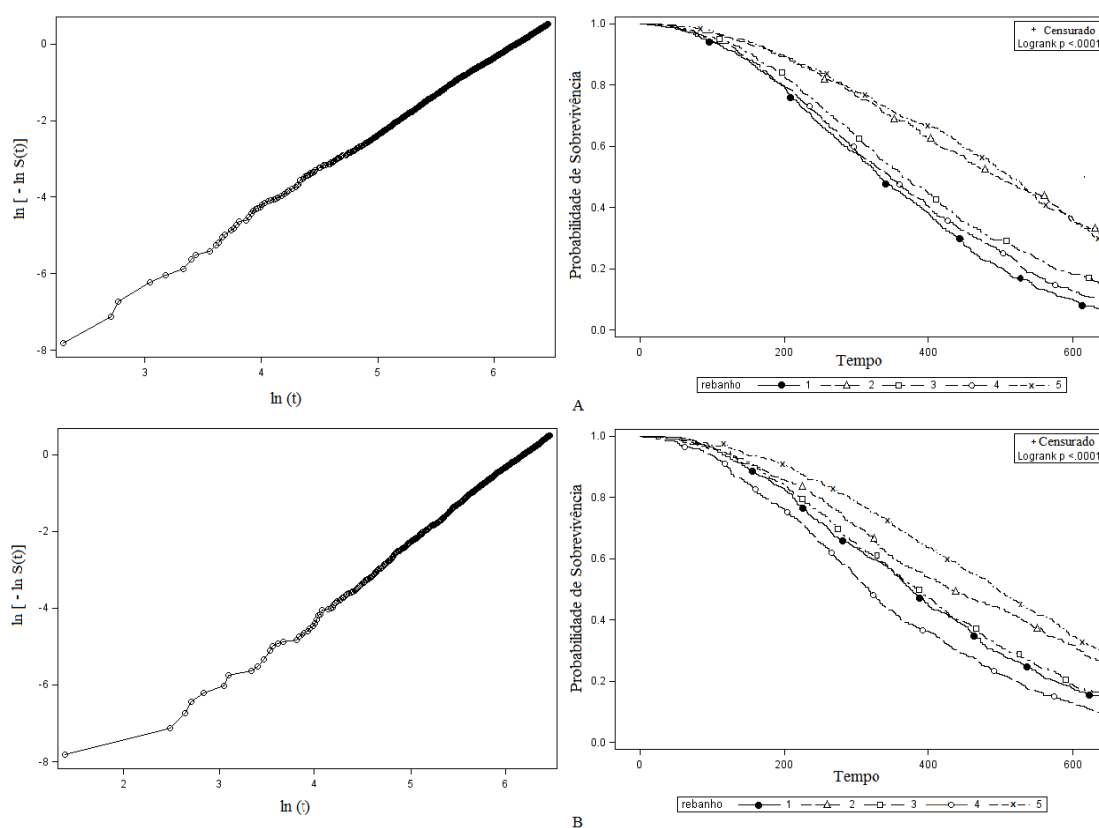


Figura 1 Adequação do modelo de Weibull à simulação dos dados da IPP (à esquerda) e curvas da probabilidade de sobrevivência das fêmeas dos diferentes rebanhos (à direita), no cenário A (25 touros e $\sigma_s^2 = 0,02$) e no cenário B (25 touros e $\sigma_s^2 = 0,08$).

Conclusões

Curvas de sobrevivência ao primeiro parto com declínio mais acentuado no tempo expressam maior precocidade reprodutiva das fêmeas do rebanho, o que é do interesse de produtores e melhoristas.

Literatura citada

- COLOSIMO, E.A.; GIOLO, S.R. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 370p.
- DUCROCQ, V.; SÖLKNER, J.; MÉSZÁROS, G. The Survival Kit v6.0: User's Manual. [S.I.: s.n.], 2010. 83p.
- YAZDI, M.H.; VISSCHER, P.M.; DUCROCQ, V. et al. Heritability, reliability of genetic evaluations and response to selection in proportional hazard models. **Journal of Dairy Science**, v.85, n.6, p.1563-1577, 2002.