

Estudo de carga global de doença 2015: resumo dos métodos utilizados*

Global Burden of Disease 2015 study: summary of methods used

INTRODUÇÃO

O Estudo GBD emprega várias ferramentas analíticas e diversas fontes de dados para gerar estimativas comparáveis de número de óbitos, taxas de mortalidade, incidência e prevalência de doenças e anos vividos com incapacidade, segundo idade, sexo, causa, ano e localização geográfica. A abordagem analítica do GBD para estimação é guiada por soluções padronizadas para problemas analíticos gerais: inconsistência em definições ou códigos para diferentes épocas ou áreas geográficas; dados faltantes; dados contraditórios para um mesmo ano e localização; e grupos populacionais (por exemplo: população de baixa renda, minorias e grupos vulneráveis) que são frequentemente omitidos em fontes de dados administrativos^{1,2,3}.

ÁREAS GEOGRÁFICAS

As áreas geográficas foram organizadas em categorias hierárquicas: 7 super-regiões; 21 regiões compreendidas nas 7 super-regiões; e 195 países e territórios compreendidos nas 21 regiões.

Para alguns países selecionados, foram consideradas unidades subnacionais: 26 estados e um distrito para o Brasil, 34 províncias e municípios para a China, 31 agrupamentos de estados e territórios da união para a Índia que incluem 62 unidades rurais e urbanas, 47 prefeituras para o Japão, 47 condados para o Quênia, 32 estados e distritos para o México, 13 regiões para a Arábia Saudita, 9 províncias para a África do Sul, 2 regiões para a Suécia, 13 regiões para o Reino Unido (Irlanda do Norte, Escócia, País de Gales, Inglaterra e nove subregiões da Inglaterra) e 51 estados e distritos para os Estados Unidos. No primeiro nível de unidades subnacionais, têm-se 256 unidades geográficas^{1,2}.

*Este texto representa um esforço de sumarização dos métodos empregados no Estudo GBD 2015, compilados por Mohsen Naghavi do Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de quatro artigos "capstone" publicados e outros, com o objetivo de ampliar a compreensão e o uso no Brasil da abordagem e dos resultados dos estudos GBD.

O texto foi traduzido para o português por Thiago Rezende, do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICEX/UFMG), Gustavo Lana, estatístico do Projeto GBD Brasil 2015, Ana Maria Nogales Vasconcelos, do Departamento de Estatística da Universidade de Brasília (UnB), e Elisabeth França, do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da UFMG.

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** Fundação Bill & Melinda Gates (GBD Global) e Ministério da Saúde (GBD 2015 Brasil- estados), por meio do Fundo Nacional de Saúde (Processo 25000192049 / 2014-14).

LISTA DE CAUSAS DO GBD

A lista de causas do GBD é a estrutura organizadora crucial para a análise das causas de morte e de mortalidade prematura, assim como para a análise de incidência e prevalência de doenças e anos vividos com incapacidade. Essa lista evoluiu durante os 25 anos do estudo GBD para se tornar uma lista das causas importantes para a saúde pública e o cuidado médico, seja porque são causas relevantes na perda da saúde, seja porque são importantes em termos de política pública. Uma vez que diferentes níveis de agregação de causas são apropriados para diferentes propósitos e usuários, a lista de causas GBD é organizada hierarquicamente. Em cada nível dessa hierarquia, as causas são mutuamente exclusivas e exaustivas. No primeiro nível da lista de causas, há três grandes grupos:

1. doenças transmissíveis, maternas, neonatais e nutricionais;
2. DCNTs (doenças crônicas não transmissíveis); e
3. causas externas.

No segundo nível da hierarquia, as três causas do primeiro nível são subdivididas em 21 grupos de causas, tais como neoplasias (cânceres) ou doenças cardiovasculares. Os níveis 3 e 4 da lista fornecem causas ainda mais desagregadas. Sequelas de doenças e lesões estão organizadas nos níveis 5 e 6 da hierarquia^{1,3}.

MORTALIDADE GERAL E MORTALIDADE POR HIV/AIDS

O processo de estimação da mortalidade geral (denominada mortalidade envelope) foi dividido em cinco componentes distintos:

1. estimação da taxa de mortalidade em menores de 5 anos (5q0);
2. estimação da taxa de mortalidade adulta (45q15);
3. estimação da mortalidade específica por idade;
4. estimação da mortalidade por HIV/AIDS; e
5. adição dos efeitos de eventos tais como guerras, pandemias e desastres naturais, que podem causar abruptas descontinuidades no número de mortes (descontinuidades fatais).

Devido ao grande e variável impacto do HIV/AIDS na mortalidade geral em países com epidemias de HIV e dados escassos sobre mortalidade, principalmente na África meridional e oriental, as estimações de mortalidade por HIV/AIDS e de mortalidade geral (por todas as causas) estão estreitamente ligadas¹.

ESTIMAÇÃO DA MORTALIDADE EM MENORES DE 5 ANOS

Para estimar a probabilidade de morte em menores de cinco anos (5q0), as principais fontes de dados foram os sistemas de registro civil, as pesquisas domiciliares e os censos.

Devido a demoras na publicação de dados do registro civil ou pesquisas domiciliares, a disponibilidade de dados foi muito menor para 2014 e 2015 do que para anos anteriores. Utilizou-se o modelo de regressão processo gaussiano espaço-temporal para resumir os dados de diferentes fontes e simultaneamente corrigir vieses em fontes específicas. Correções de vieses foram feitas por meio de comparação com fontes de referência, selecionadas por especialistas do país.

Como existem muitas fontes de dados para estimar a mortalidade em menores de cinco anos que não permitem desagregação por sexo ou grupos de idades, entre as quais, as histórias resumidas de nascimento provenientes de censos ou pesquisas domiciliares, foi estimada primeiramente a mortalidade geral em menores de cinco anos, para em seguida desagregá-la em quatro grupos etários: neonatal precoce (0-6 dias), neonatal tardia (7-27 dias), pós-neonatal (28-364 dias), e idades de 1 a 4 anos. Essa desagregação baseou-se em modelo estatístico ajustado a dados disponíveis com detalhamento por essas faixas etárias e sexo. Além disso, as probabilidades de morte entre o nascimento e a idade de 5 anos foram desagregadas por sexo a partir de modelo para a razão entre as probabilidades de morte específicas por idade e sexo nos períodos neonatal precoce, neonatal tardio, pós-neonatal, e 1 a 4 anos, e a probabilidade de morte por sexo entre o nascimento e 5 anos de idade. Esse modelo admitiu que a associação entre as probabilidades específicas por idade e sexo e a probabilidade de mortalidade geral em menores de cinco anos fosse não-linear e incluísse covariáveis como a taxa de mortalidade por HIV/AIDS em crianças menores de cinco anos, o número médio de anos de escolaridade entre as mulheres em idade reprodutiva e efeitos aleatórios para a região e o país. A partir dessa estimativa de mortalidade detalhada por grupos de idade, foram geradas estimativas para o número de óbitos e população para os respectivos grupos etários para cada área geográfica, sexo e ano¹.

ESTIMAÇÃO DE MORTALIDADE ADULTA

Medidas de mortalidade adulta (45q15) foram derivadas principalmente de dados de registro civil e pesquisas domiciliares com perguntas sobre o nascimento e a morte de irmãos. Para um pequeno conjunto de casos, utilizaram-se dados de censos ou pesquisas sobre mortes no domicílio em um intervalo definido antes da entrevista. Para obter uma melhor estimativa da cobertura do registro civil em cada área geográfica e em cada unidade de tempo, combinou-se a cobertura estimada do registro de óbitos em menores de cinco anos com a estimativa de cobertura de óbitos em adultos para diferentes períodos intercensitários de acordo com os resultados da aplicação de três métodos de distribuição de mortes (*Death distribution methods* – DDM).

Vieses conhecidos em dados de histórias de irmãos foram corrigidos, incluindo vieses de seleção, viés por não haver nenhum informante (todos os irmãos morreram) e viés de memória. A validade da predição dos métodos analíticos baseados em história de irmãos foi avaliada com base em dados de simulação e não se mostrou enviesada. Adicionalmente, a

comparação de estimativas de taxas de mortalidade adulta, baseadas em dados de sobrevivência de irmãos com as baseadas em dados de registro civil e com cobertura ajustada em países nos quais ambas as fontes são disponíveis, mostrou não conter vieses sistemáticos no método de sobrevivência de irmãos. Dados do registro civil corrigidos por cobertura e dados ajustados de história de irmãos foram reunidos para a obtenção de uma série temporal de melhores estimativas da mortalidade em adultos (45q15) por meio de um modelo de regressão processo gaussiano espaço-temporal. O método de regressão processo gaussiano espaço-temporal utilizado incluiu renda *per capita* em ano anterior, escolaridade e taxa de mortalidade por HIV/AIDS estimada como covariáveis. A estimação de mortalidade adulta refere-se à faixa etária 15-59 anos, mas é possível obter estimativas para outros grupos etários adultos como 35q15 (faixa etária 15-49, correspondente ao período reprodutivo), e 20q50 (faixa etária 20-69)¹.

MORTALIDADE ESPECÍFICA POR IDADE

Em estimações demográficas, medidas de mortalidade infantil ou de mortalidade adulta, ou ambas, são utilizadas em conjunto com um sistema de tábuas de vida modelo para inferir níveis de mortalidade específicos por idade. A Organização das Nações Unidas (ONU) utiliza, ainda muito frequentemente, as tábuas de vida modelo de Coale-Demeny, baseadas em 192 tábuas empíricas construídas antes de 1963 e, algumas vezes, emprega a tábua de vida modelo da ONU para países em desenvolvimento. Murray et al.⁴ desenvolveram o sistema Logito Modificado de Tábuas de Vida Modelo, utilizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para estimar mortalidade por grupos etários, o qual captura uma gama muito mais ampla de padrões de mortalidade relativos ao ano 2000. A abordagem GBD utiliza três entradas para gerar estimativas de mortalidade específicas por idade: 5q0, 45q15 e um padrão empírico relevante da mortalidade por idade como referência. A referência no sistema GBD foi selecionada com base em padrões empíricos de mortalidade por idade que sejam mais próximos da população no espaço e no tempo.

Para considerar o efeito de HIV/AIDS sobre o padrão de mortalidade por idade, o sistema de tábuas de vida modelo GBD para locais afetados por HIV/AIDS e sem dados de alta qualidade do registro civil utilizou um processo de duas etapas. Primeiramente, estimou-se um padrão de mortalidade por idade livre de HIV, assumindo a não ocorrência de mortes devidas a HIV/AIDS. Isso foi conseguido por meio da utilização de estimativas de 5q0 e 45q15 sem HIV e sem catástrofes, taxas de mortalidade brutas por HIV/AIDS em grupos etários de 0-4 e 15-59 anos, o que concilia a potencial desconexão entre mortalidade por HIV/AIDS implícita nas estimativas de regressão do processo gaussiano espaço-temporal de todas as causas de mortalidade e aquelas estimadas pelo Espectro de Estimação e Pacotes de Projetos (EPP) (*Estimation and Project Package (EPP)-Spectrum*). Em seguida, adicionou-se o excesso de mortalidade por HIV/AIDS a grupos de idade específicos para combinar com

as medidas 5q0 e 45q15 com HIV/AIDS, usando o padrão de idade estimado de excesso de mortalidade devido a HIV/AIDS para epidemias espalhadas e concentradas. Esses padrões de idade do excesso de mortalidade foram baseados em dados de óbitos por causas codificadas segundo a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças e Causas de Morte (CID-10) de vários países, incluindo países de alta renda com dados de registro civil de boa qualidade e países de renda média afetados por HIV/AIDS, como África do Sul, Tailândia e Trinidad e Tobago¹.

ESTIMAÇÃO DE HIV/AIDS

Como a estimação de HIV/AIDS está fortemente relacionada à estimação da mortalidade geral (mortalidade envelope), ela será discutida separadamente, e não na seção posterior sobre estimativas de outras causas de morte. As unidades geográficas foram divididas em dois grandes grupos: países com epidemias maiores e sistemas de registro civil incompletos ou inexistentes e as áreas geográficas restantes.

Para o primeiro grupo de áreas geográficas, para as quais as informações necessárias sobre a transmissão de HIV/AIDS entre adultos e crianças e outras informações estavam disponíveis, foi ajustada uma versão modificada do EPP-Espectro (*EPP-Spectrum*) aos dados, reunidos pelo Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), sobre prevalência com base em vigilância soropidemiológica em clínica pré-natal e em pesquisas domiciliares. O EPP-Espectro é um modelo de história natural da epidemia de HIV/AIDS que possui dois componentes distintos: no componente EPP, dados sobre a prevalência de HIV são usados para estimar retrospectivamente a incidência de HIV; no componente Espectro, a incidência estimada e um conjunto de pressupostos são usados para estimar a prevalência e o número de óbitos por idade e sexo. Esses pressupostos são baseados em estudos de coorte, publicados ou não, sobre a distribuição inicial de linfócitos T-CD4 de novas infecções pelo HIV, as taxas de declínio nas contagens de CD4, as taxas de mortalidade com e sem terapia antirretroviral (ART) diferenciadas por idade, sexo e contagem de CD4, e dados de prevenção de transmissão mãe-filho bem como outros pressupostos demográficos, tais como a taxa de mortalidade sem HIV. Modificou-se o EPP-Espectro para melhorar a consistência interna entre o EPP e o Espectro e para refletir com mais precisão os estudos de coorte publicados sobre a progressão de CD4 e as taxas de mortalidade com e sem ART¹.

Nessa etapa do processo de estimação para o primeiro grupo de áreas geográficas, foram geradas duas estimativas de HIV/AIDS. Uma delas é baseada nos dados disponíveis sobre a mortalidade geral e a associação estatisticamente significativa entre a mortalidade geral e a taxa bruta de mortalidade por HIV/AIDS; a outra é oriunda do modelo de história natural do EPP-Espectro. Para alguns locais, essas estimativas podem ser muito diferentes. Dadas as incertezas inerentes a ambos os métodos, para o GBD 2015, considerou-se a média do número de óbitos por HIV/AIDS para cada idade-sexo-ano a partir das duas abordagens.

Para o segundo grupo de áreas geográficas, estimou-se a mortalidade por HIV/AIDS com base nos dados de registro civil, quando disponíveis. As estimativas de incidência e prevalência para o HIV basearam-se na calibração do Espectro, para coincidir com o número observado de óbitos por HIV/AIDS após a correção devido à cobertura do sistema de registro civil. Esse método de calibração baseia-se em coortes de incidência rastreadas por meio do Espectro e ajustadas ao número observado de óbitos para essas coortes em cada ano e grupo etário específico. Utilizando-se os métodos discutidos na seção de mortalidade específica por idade, foi estimada a mortalidade geral, incluindo HIV/AIDS, para esses países.

DESCONTINUIDADES FATAIS

Para incorporar descontinuidades fatais resultantes de desastres naturais (por exemplo, o terremoto e o tsunami de 2011 no Japão), guerras, pandemias, incêndios florestais (por exemplo, os incêndios florestais australianos de 2009) ou acidentes de transporte importantes (como o acidente de trem em Al Ayyat, no Egito, em 2002), utilizou-se a contagem de óbitos relatada em uma ampla gama de bancos de dados internacionais, tais como o Banco de Dados Internacional de Desastres, o Programa de Dados sobre Conflitos de Uppsala, o Banco de Dados de Conflitos Armados do Instituto Internacional de Estudos Estratégicos, o Centro Robert S. Strauss e várias fontes na internet para eventos mais recentes, tais como os conflitos sírio e iemenita em curso⁵⁻⁸.

Quando existem múltiplas fontes sobre o mesmo evento de descontinuidade fatal, os dados oriundos dos sistemas de registro civil são priorizados, caso esse possua a maior estimativa, dando-se menor prioridade aos dados de pesquisas na internet. Incertezas com base em estimativas altas e baixas são aplicadas quando disponíveis. Intervalos de incerteza regionais e para cada causa em termos relativos foram gerados e aplicados a descontinuidades fatais quando apenas a estimativa média foi fornecida por uma fonte específica.

ESTIMAÇÃO DE CAUSAS DE MORTE

A lista de causas GBD depende de atribuição categórica das mortes a uma única causa básica de morte de acordo com os princípios delineados na CID. O princípio central da CID é atribuir a cada morte uma única causa básica, ou seja, a causa que iniciou a série de eventos que levaram ao óbito. No estudo GBD, utiliza-se o princípio de causa básica de morte da CID para as tabulações primárias. Dados originados de fontes como o registro civil, estudos de autópsia verbal, entre outras, aderem todos ao princípio de que uma morte pode ter apenas uma causa.

A atribuição categórica de causas de mortes difere de uma abordagem contrafactual, que responde à pergunta: “Na ausência da doença de interesse, quantas mortes não teriam ocorrido?”, semelhante à forma como estimamos a carga devida aos fatores de risco no GBD.

O excesso de mortalidade em tais estudos pode conter mortes atribuídas como causa básica, aquelas que estão causalmente relacionadas com a doença e aquelas que se devem a fatores de confusão, como por um risco subjacente comum que predispõe à doença, mas no qual há também outros caminhos adicionais para a morte. Essas relações entre contrafactuais e mortalidade excessiva são importantes e precisam ser quantificadas considerando-se o risco básico, como a elevação da glicose plasmática em jejum^{1,2}.

DESENVOLVIMENTO DO BANCO DE DADOS DE CAUSA DE MORTE

Os dados de causas de morte coletados por meio de sistemas de registro civil são fornecidos por governos e codificados em diferentes variantes da CID, incluindo variantes nacionais da CID. Para a análise das causas, são utilizadas fontes múltiplas, além dos dados de registro civil, incluindo dados de autópsia verbal, registros de câncer, dados de censos e pesquisas sobre morte materna e sobre algumas lesões selecionadas, registros policiais de alguns tipos de lesões, além de dados de vigilância de mortalidade materna. A primeira e a segunda etapas no desenvolvimento da base de dados de causas de morte foram a padronização dos vários formatos de dados para um único padrão GBD e o mapeamento de cada CID ou variante de autópsia verbal para a lista de causas utilizada no estudo GBD. Na etapa 3, os dados em formatos de idade fora do padrão GBD foram alocados nas categorias de idade GBD usando-se o padrão de idade relativa global de mortalidade para cada causa, conforme estimativa a partir de dados coletados que fornecem idade detalhada. Na etapa 4, com base na opinião de especialistas, algumas causas não foram aceitas para determinados grupos de idade-sexo, como, por exemplo, o câncer uterino masculino^{1,2}.

Na etapa 5, as mortes atribuídas a causas que não podem ser causas básicas de morte, isto é, registradas com código *garbage*, foram redistribuídas para outras possíveis causas básicas de morte⁹. Os algoritmos de redistribuição baseiam-se em três abordagens. Para alguns códigos *garbage*, como senilidade ou velhice, os óbitos foram proporcionalmente redistribuídos a todas as causas que não são códigos *garbage* para um país-idade-sexo-ano. Em muitos países, as mortes por HIV/AIDS foram mal classificadas como infecções oportunistas, tuberculose, câncer, doenças digestivas e deficiências imunitárias. Na etapa 6, usando métodos desenvolvidos por Birnbaum e coautores¹⁰, essas mortes foram identificadas e reclassificadas como HIV/AIDS em alguns países selecionados com evidência de classificação errada. A etapa 7 foi aplicada no caso da China para minimizar viés devido à coleta de uma maior proporção de dados hospitalares em algumas áreas. A etapa 8 garantiu que o processo de redistribuição de códigos *garbage* ou de mortes classificadas erroneamente como HIV/AIDS não fossem alocadas para causas em um ano-sexo-país-ano que violasse restrições de idade-sexo ou outras.

A etapa 9 excluiu as fontes de registro civil em dada área geográfica que eram menos de 50% completas, ou seja, com sub-registro de óbitos muito elevado, devido ao potencial viés de seleção causado pelo uso de fontes muito incompletas. Fontes estimadas como

tendo 50 a 70% de cobertura foram identificadas como não representativas, e essa informação foi utilizada na construção de modelo estatístico de causas de morte para o aumento da variância estimada desses pontos de dados. Todas as fontes incluídas foram corrigidas para serem 100% completas ao se multiplicar a fração de uma causa em uma fonte para um país-idade-sexo-ano pela estimativa de mortalidade por todas as causas para esse país-idade-sexo-ano. A etapa 10 agrega causas de morte do maior ao menor nível da lista de causas hierárquicas do GBD, garantindo que mortes por determinada causa sejam representativas de todos os ramos da hierarquia que existem abaixo dela. Na etapa 11, os óbitos por HIV/AIDS e vários tipos de descontinuidades fatais foram removidos antes das frações de causa serem computadas, sendo adicionados posteriormente nas etapas finais do processo de modelagem^{1,2}.

CODEM

A maioria das causas de morte ($n = 167$) foi modelada usando o CODEm. Desenvolvido para o GBD 2010, o CODEm testa um grande número de modelos, comparando diferentes formas funcionais e permutações de covariáveis relevantes para cada causa de morte. Modelos que atenderam aos requisitos de direção e significância dos coeficientes de regressão foram, então, avaliados quanto à validade da predição fora da amostra por meio de iterações múltiplas de testes de validação cruzada. Em seguida, esses modelos foram combinados em um modelo agregado, ponderando-os de tal forma que os modelos de melhor desempenho (em termos de erro de previsão fora da amostra quanto a níveis e tendências) contribuíram mais para as previsões finais. O teste de validade da predição fora da amostra também foi usado para selecionar o parâmetro ψ que determina o número de modelos e seu peso no modelo agregado final.

Para cada causa de morte, foram executados modelos CODEm independentes por sexo e para países com cobertura completa do registro civil e para todos os outros países. Foram incluídos todos os pontos de dados para as outras categorias de áreas geográficas, enquanto que, para os países com cobertura completa do registro civil, apenas os pontos de dados desses países foram considerados, de modo que dados heterogêneos de outros países não aumentassem o intervalo de incerteza^{1,2}.

MODELOS BINOMIAIS NEGATIVOS

Para dez causas de morte, com número de eventos muito baixo, incluindo muitas contagens zero em países com alta renda *per capita* ou alto nível de escolaridade, o teste de validade preditiva fora da amostra do CODEm foi instável. Para essas causas de morte raras, que incluíam outras doenças infecciosas intestinais, infecções respiratórias de vias aéreas superiores, difteria, varicela e herpes zoster, malária, esquistossomose, cisticercose, equinococose cística, ascariíase e deficiência de iodo, foram utilizados

modelos de regressão binomial negativa para desenvolver modelos mais simples de predição de mortes^{1,2}.

MODELOS DA HISTÓRIA NATURAL

Para algumas causas, as mortes são raramente registradas em dados de registro civil ou dados de autópsia verbal. Em parte, isso se deve à localização geográfica das mortes ou a viés sistemático potencial em dados de registro civil ou de autópsia verbal. Foram, portanto, desenvolvidos modelos da história natural em que as taxas de incidência e letalidade são modeladas separadamente e combinadas para obter estimativas de mortalidade por causa específica para causas, tais como: febre tifoide, febre paratifoide, coqueluche, sarampo, leishmaniose visceral, tripanossomíase africana, febre amarela, sífilis congênita e hepatite aguda A, B, C e E. Além disso, para a malária na África subsaariana, utilizou-se um modelo de história natural baseado na incidência estimada pelo Projeto Atlas da Malária e nas taxas de letalidade específicas por sexo e idade disponíveis^{1,2}.

MODELOS DA PROPORÇÃO DE SUB-CAUSA

Para meningite, causas maternas, câncer de fígado, cirrose e doença renal crônica, as causas detalhadas desses agrupamentos de causas (causa matriz) foram estimadas por modelagem da proporção da causa matriz devida a cada uma das causas componentes. Essa abordagem foi utilizada porque os dados disponíveis sobre as causas componentes específicas podem vir de diferentes fontes do registro civil, como registros de doença renal em estágio terminal, ou de poucas áreas, para modelar as taxas de mortalidade diretamente. Para essas causas, inicialmente, a causa matriz foi estimada com o CODEm e a fração da matriz devida a cada causa componente para cada idade-sexo-localização-ano foi, em geral, estimada com o auxílio do *software* DisMod-MR 2.1, um método de meta-regressão bayesiano desenvolvido para os estudos do GBD^{1,2}.

MODELOS BASEADOS NA PREVALÊNCIA

Para a doença de Alzheimer e outras demências, e a fibrilação atrial e *flutter*, há evidências de mudanças ao longo do tempo na propensão de emissão de declarações de óbito com essas causas classificadas como causas básicas de óbito. Em consequência, aumentam as taxas de mortalidade devido a essas causas. Por outro lado, as pesquisas de prevalência não mostram um aumento correspondente na prevalência dessas doenças por idade.

Os algoritmos de redistribuição de códigos *garbage* utilizados no desenvolvimento da base de dados de causas de morte do estudo GBD até o momento não capturaram precisamente essa mudança ao longo do tempo no registro das causas básicas de morte. Portanto, para

esses dois agrupamentos de causas, as estimativas se baseiam em pesquisas de prevalência e estimativas de excesso de mortalidade com base em óbitos atestados nos últimos anos em países com a maior proporção de óbitos alocados para a causa básica correta de morte^{1,2}.

CODCORRECT

Dependendo da disponibilidade específica de dados e detalhes de causas individuais, são adotadas estratégias diferentes de modelagem para cada causa. Um conjunto de estimativas de causas básicas de morte, com intervalos de incerteza, é gerado e iguala a mortalidade por todas as causas, para cada idade-sexo-ano-localização e causa. No CodCorrect, para cada amostra extraída a partir da distribuição *a posteriori* de cada causa, a soma das estimativas de causas específicas é readequada para igualar a amostra extraída da distribuição de todas as causas^{1,2}.

ANÁLISE CONTRAFACTUAL DO PATÓGENO

Uma abordagem de análise contrafactual é utilizada para estimar a fração atribuível populacional a etiologias específicas para a mortalidade por infecções do trato respiratório inferior e doenças diarreicas. Essa abordagem consiste na análise das mudanças na mortalidade com base na prevalência estimada de cada patógeno e no risco relativo de desenvolvimento da doença dada a exposição ao patógeno^{1,2}.

ÍNDICE SOCIODEMOGRÁFICO E TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Utilizado inicialmente no estudo GBD 2013, o conceito de índice sociodemográfico foi revisto no GBD 2015 para melhor interpretação do status sociodemográfico dos países e comparação de indicadores, como os anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura (*Years of life lost due to premature mortality* [YLL]), em relação a países com nível socioeconômico semelhante. Foram feitas duas mudanças importantes em relação ao cálculo apresentado no GBD 2013. Primeiro, utilizaram-se apenas o valor defasado da renda *per capita*, a escolaridade média na população com mais de 15 anos e a taxa de fecundidade total. A idade média da população foi excluída, pois é diretamente afetada pelas taxas de mortalidade. Segundo, os métodos para calcular o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foram utilizados para gerar uma escala interpretável, resultando no índice sociodemográfico (*Socio-demographic Index* [SDI]). O método do IDH pondera igualmente cada componente e considera cada componente em uma escala de zero a um, sendo o número zero o valor mais baixo observado no período de 1980 a 2015 e o número um o maior valor observado¹.

O valor composto final do SDI é a média geométrica dos seus componentes. O SDI variou de 0,060 em Moçambique, em 1987, a 0,978 em Washington, D.C., Estados Unidos, em 2015.

CÁLCULO DO YLL

Os YLLs foram calculados usando os métodos-padrão do GBD, a partir dos quais cada morte é multiplicada pela expectativa de vida normativa padrão em cada idade. A expectativa de vida padrão normativa ao nascer é de 86,59 anos no GBD 2015 e foi baseada nas menores taxas de mortalidade observadas para cada faixa etária de 5 anos em populações com mais de 5 milhões de habitantes. No GBD 2015, as taxas de mortalidade e as taxas de YLL padronizadas por idade foram calculadas com base na população padrão mundial atualizada, desenvolvida para o estudo GBD 2013^{1,2}.

ANÁLISE DA INCERTEZA

Para levar em conta as incertezas decorrentes dos tamanhos de amostra utilizados, dos ajustamentos em fontes de dados para a estimação da mortalidade por todas as causas, das especificações do modelo de regressão processo gaussiano espaço-temporal, dos sistemas de tábuas de vida modelo, e também das especificações e estimativas do modelo de causa específica, foram estimados intervalos de incerteza em etapas-chave dos processos de estimação da mortalidade por causa específica e por todas as causas. Para isso, foram produzidas 1.000 amostras de todas as métricas de mortalidade, incluindo a taxa de mortalidade de crianças com menos de 5 anos, a taxa de mortalidade de adultos, a taxa de mortalidade por idade, a mortalidade envelope, as taxas de mortalidade por causa específica e o número de mortes por local e por sexo para todos os anos abrangidos por cada etapa analítica da distribuição *a posteriori* no processo de estimação. Isso permitiu a quantificação e a propagação da incerteza nas quantidades finais de interesse. Devido às limitações de tempo computacional, não se propagou a incerteza nas covariáveis usadas nos modelos de causa de morte e nos algoritmos de distribuição de códigos *garbage* nos resultados finais. Os testes sobre a estimação das taxas de mortalidade de crianças com menos de cinco anos mostram que a incorporação de incerteza para covariáveis do modelo incluídas no primeiro estágio, tal como a taxa bruta de mortalidade por HIV/AIDS, não tem impacto significativo sobre as estimativas finais^{1,2}.

ANOS VIVIDOS COM INCAPACIDADE (YEARS LIVED WITH DISABILITY [YLD])

Estimaram-se a incidência e a prevalência da doença por idade, sexo, causa, ano e localização geográfica usando uma ampla gama de procedimentos analíticos, padronizados e atualizados.

LISTA DE CAUSAS E SEQUELAS

O maior detalhamento para as sequelas estimadas no estudo GBD está no nível 6 da lista de causas, que estão agregadas em categorias resumo (nível 5) para causas com grande número de sequelas. As sequelas no estudo GBD são mutuamente exclusivas e coletivamente exaustivas e, desse modo, as estimativas de YLD em cada nível da hierarquia são somadas ao total do nível acima. As agregações de prevalência são estimadas no nível de indivíduos, que podem ter mais de uma sequela ou doença e, portanto, não são aditivas.

A lista de causas e sequelas foi expandida com base em *feedback* após a publicação do GBD 2013 e a contribuição dos colaboradores do GBD 2015. Nove causas para as quais foram estimados resultados não fatais foram adicionadas: doença do vírus Ebola, doença do neurônio motor, exposição ao calor e frio ambientais, quatro subtipos de leucemia e dois subtipos de câncer de pele não melanoma. A incorporação dessas mudanças expandiu a lista de 301 causas não fatais, com estimativas analisadas no GBD 2013, para 310 causas; e de 2.337 para 2.619 sequelas únicas no nível 6 da hierarquia. No nível 5 da hierarquia, foram enumeradas 154 categorias de sequelas^{11,12}.

FONTES DE DADOS

Para o estudo GBD 2015, atualizaram-se as buscas de dados por meio de revisões sistemáticas de dados e de literatura para 85 causas publicadas até 31 de outubro de 2015. Para outras causas, a contribuição de colaboradores do GBD resultou na identificação e inclusão de um pequeno número de estudos adicionais publicados após janeiro de 2013. Os dados foram sistematicamente coletados a partir de pesquisas domiciliares reunidas no *Global Health Data Exchange*, de fontes sugeridas por especialistas nacionais e de inquéritos identificados em catálogos de pesquisas multinacionais ou em sítios *web* de Ministérios da Saúde ou de Institutos de Estatística. As notificações de casos reportadas à OMS foram atualizadas até 2015, inclusive. As citações de todas as fontes de dados utilizadas para a estimação de eventos não fatais no estudo GBD 2015 podem ser acessadas por meio de formulário de pesquisa no sítio *web* do IHME. Dados e publicações para o Brasil, utilizados no estudo GBD 2015, podem ser acessados em <http://ghdx.healthdata.org/geography/brazil>.

Dados hospitalares de internação foram obtidos para 284 países por ano e 976 combinações subnacionais por ano de 27 países na América do Norte, América Latina, Europa e Nova Zelândia. Obtiveram-se dados de atendimento ambulatorial para Estados Unidos, Noruega, Suécia e Canadá para 48 anos por país. Dados agregados oriundos de informações sobre requisições realizadas a seguros e planos de saúde foram acessados a partir de um banco de dados de seguros públicos e privados dos Estados Unidos para os anos 2000, 2010 e 2012.

A partir da vinculação dessas requisições, foi possível gerar fatores de correção para vieses em dados de atendimentos de serviços de saúde de outros lugares, que foram

amplamente disponibilizados, mas apenas agregados pelos códigos CID e por diagnóstico primário. Primeiramente, para as doenças crônicas, estimou-se a razão entre a prevalência de diagnósticos primários e a prevalência de todos os diagnósticos associados a uma requisição. Em seguida, utilizaram-se os dados de requisições para gerar o número médio de visitas ambulatoriais por agravo crônico. Similarmente, foram geradas taxas de alta hospitalar por pessoa a partir de dados sobre internação hospitalar nos Estados Unidos e na Nova Zelândia, as únicas fontes com identificadores únicos de pacientes disponíveis para o estudo GBD 2015^{11,12}.

MODELOS PARA EVENTOS NÃO FATAIS

Além das correções aplicadas aos dados hospitalares e de requisições de seguros ou planos de saúde, vários outros ajustes foram feitos, incluindo desagregação por idade e sexo, correção de vieses, ajustes para a subnotificação e o cálculo de valores esperados para o excesso de mortalidade. No estudo GBD 2013, estimaram-se valores esperados de excesso de mortalidade a partir de dados de prevalência ou incidência e de taxas específicas de mortalidade por causa para apenas um pequeno conjunto de causas, incluindo tuberculose e doença pulmonar obstrutiva crônica. A fim de obter maior consistência entre os dados de causa de morte e de agravos não fatais, adotou-se, sistematicamente, a mesma estratégia para o estudo GBD 2015. Vinculou-se, para cada valor observado de prevalência (ou de incidência para agravos de curta duração), um valor da taxa de mortalidade específica por causa correspondente à faixa etária, sexo, ano e localização dos dados. A razão entre a taxa de mortalidade específica por causa e a prevalência é conceitualmente equivalente à taxa de excesso de mortalidade^{11,12}.

Para estimar agravos de saúde não fatais, em etapas anteriores do GBD, a maioria das doenças e incapacidades foi modelada no *software* DisMod-MR, uma ferramenta bayesiana de metarregressão desenvolvida originalmente para o estudo GBD 2010. O DisMod-MR foi projetado para atender os desafios estatísticos na estimação de agravos não fatais para a saúde e para a síntese de dados epidemiológicos, muitas vezes escassos e heterogêneos. Para o estudo GBD 2015, a essência ou “motor” do DisMod-MR 2.1 permaneceu inalterada, mas o código que organiza o fluxo de dados e configurações em cada nível da sobreposição analítica foi substancialmente reescrito. A sequência de estimação ocorre em cinco níveis: global, super-região, região, país e, onde for aplicável, localidades subnacionais. Em cada nível, o DisMod-MR 2.1 assegura a consistência entre todos os parâmetros das doenças. Para o estudo GBD 2015, foram realizados ajustes para os anos 1990, 1995, 2000, 2005, 2010 e 2015^{11,12}.

O tempo vivido em estado de saúde reduzida, uma das principais estimativas do GBD, é representado pelos anos vividos com incapacidades (*years lived with disability* – YLDs). A incapacidade pode se referir a qualquer perda de saúde, seja ela de curto ou longo prazo. Os YLDs foram calculados para 2.619 sequelas resultantes de 310 doenças ou lesões, multiplicando-se o número de pessoas vivendo com cada sequela por um peso de incapacidade

(*disability weight*) a ela associado. Esforços foram realizados para padronizar e simplificar a lista de consequências à saúde devido às doenças e, como resultado, pode-se mapear as sequelas identificando mais de 200 estados de saúde distintos que captam as diferenças mais relevantes entre sintomas e capacidade funcional. O peso de incapacidade para um estado de saúde é um número na escala de zero a um que representa a severidade da perda de saúde associada a esse estado. O valor zero significa que o estado de saúde equivale à saúde plena e o valor um implica que o estado de saúde é o óbito¹³. No estudo GBD 2015, foram utilizados os mesmos pesos de incapacidade do GBD 2013.

COMORBIDADE

Estimou-se a ocorrência concomitante de diferentes doenças a partir da simulação de 40.000 indivíduos, em cada combinação de localidade, idade, sexo e ano, expostos à probabilidade independente de ter qualquer uma das sequelas incluídas no estudo GBD 2015, com base na prevalência da doença. Testou-se a contribuição da comorbidade dependente e independente nos dados do *US Medical Expenditure Panel Surveys* (MEPS) e foi observado que a comorbidade independente foi o fator dominante, mesmo com exemplos bem conhecidos de comorbidade dependente. A idade foi o principal preditor de comorbidade¹¹.

FATORES DE RISCO

A estrutura conceitual da avaliação comparativa de fatores de risco (*Comparative risk factor assessment* – CRA) foi desenvolvida por Murray e Lopez¹⁴, que estabeleceram uma rede causal de riscos ou causas hierarquicamente organizadas que contribuem para os agravos de saúde, o que permite a quantificação de riscos ou causas em qualquer nível da estrutura. No estudo GBD 2015, como em anos anteriores, avaliou-se um conjunto de riscos comportamentais, ambientais e ocupacionais, e metabólicos aos quais os pares risco-agravo foram associados com base em regras de evidências. Esses riscos foram organizados em quatro níveis hierárquicos¹⁵.

Dois tipos de avaliações de risco são possíveis na estrutura da CRA: cargas atribuível e evitável. A carga atribuível é a redução da carga atual de doença que seria possível se a exposição passada da população tivesse se deslocado para uma distribuição alternativa ou contrafactual de exposição ao risco. A carga evitável é a redução potencial da carga futura de doença que poderia ser alcançada com a mudança da distribuição de exposição atual para uma distribuição contrafactual de exposição. Murray e Lopez identificaram quatro tipos de distribuição de exposição contrafactual: teórica, plausível, praticável e custo-benefício de risco mínimo. Nos estudos do GBD, prioriza-se o enfoque da carga atribuível usando o nível de risco mínimo teórico (*theoretical minimum risk exposure level* [TMREL]), que é o nível de exposição ao risco que minimiza o risco ao nível populacional ou o nível de risco que captura a carga atribuível máxima¹⁵.

FÓRMULA DA CARGA ATRIBUÍVEL

Quatro componentes-chave são incluídos na estimativa da carga atribuível a dado fator de risco: a métrica da carga sendo avaliada (número de mortes, anos de vida perdidos por morte prematura [YLLs], anos vividos com incapacidade [YLDs] ou *Disability-adjusted life years* [DALYs], a soma de YLLs e YLDs), os níveis de exposição a um fator de risco, o risco relativo de determinado efeito devido à exposição e o nível contrafactual da exposição ao fator de risco. As estimativas de DALYs atribuíveis a um par risco-agravo são iguais a DALYs para o resultado multiplicado pela fração atribuível da população (PAF) para o par risco-agravo para determinada idade, sexo, localização e ano. Uma lógica similar aplica-se à estimação de mortes atribuíveis, YLLs ou YLDs. Os riscos são categorizados com base na forma como a exposição foi medida: dicotômica, politômica ou contínua. A PAF representa a proporção de risco que poderia ser reduzida em determinado ano se a exposição a um fator de risco no passado fosse reduzida a um nível de exposição contrafactual¹⁵.

EVIDÊNCIA CAUSAL PARA RISCO-EFEITO

No estudo GBD 2015, como no GBD 2013, foram incluídos pares de risco-agravo que foram considerados capazes de atender às classificações do Fundo Mundial de Pesquisa de Câncer de evidência convincente ou provável. Para cada par de risco-agravo foram utilizadas revisões sistemáticas recentes para identificar estudos prospectivos independentes (ensaios clínicos randomizados, intervenções não randomizadas e coortes) que avaliaram a suposta associação. Para os pares de risco-agravo para os quais não havia revisão sistemática recente foram atualizadas revisões desenvolvidas para o estudo GBD 2013 ou fez-se nova revisão sistemática de literatura¹⁵.

PROCESSO DE ESTIMAÇÃO

Para cada risco estimou-se a intensidade do efeito em função da idade e do sexo, do nível de exposição, da exposição média, da distribuição de exposição entre indivíduos e do TMREL. A abordagem adotada é muito semelhante à do GBD 2013, para cada quantidade e para cada risco. Estimaram-se os efeitos conjuntos das combinações de fatores de risco usando os mesmos métodos do GBD 2013, isto é, estudos publicados para estimar a fração de um risco que foi mediado por outro risco¹⁵.

Todas as estimativas pontuais são apresentadas com seus respectivos intervalos de incerteza de 95% (II). Os II incluem a incerteza de cada componente relevante, que consiste de exposição, riscos relativos, TMREL e taxas de carga. Onde a variação percentual é relatada (com II de 95%), calculam-se os intervalos de incerteza com base nas estimativas pontuais que estão sendo comparadas¹⁵.

CÁLCULO DO VALOR DE EXPOSIÇÃO DE SÍNTESE

Em estudos anteriores do GBD não foram relatadas métricas de exposição comparáveis para os fatores de risco considerados, devido à complexidade de mensuração de riscos politômicos e contínuos. Dado o grande interesse nas tendências de exposição, desenvolveu-se uma medida resumo da exposição para cada risco. Essa medida, denominada *summary exposure value* (SEV), representa o risco relativo de exposição ponderado pela prevalência¹⁵.

ANOS DE VIDA PERDIDOS AJUSTADOS POR INCAPACIDADE OU MORTE (DALYS)

ESTIMATIVA DE DALYS E HALE E INTERVALOS DE INCERTEZA

DALYs são a soma de YLLs e YLDs como estimado no GBD 2015 para cada causa, localização geográfica, faixa etária, sexo e ano. Usando métodos desenvolvidos por Sullivan, calcula-se a expectativa de vida saudável (*Healthy life expectancy* [HALE]) por faixa etária, considerando tábuas de vida abreviadas de decremento múltiplo e estimativas de YLDs *per capita* para cada localização geográfica-idade-sexo-ano de 1990 a 2015¹².

Para todos os resultados, são apresentados os intervalos de incerteza de 95% (IIs) que foram derivados de 1.000 amostras extraídas da distribuição *a posteriori* de cada etapa no processo de estimação. IIs são distintos dos intervalos de confiança, pois esses apenas capturam a incerteza associada ao erro amostral, enquanto aqueles fornecem um método de propagação da incerteza de fontes múltiplas, incluindo a amostragem, a estimação e a especificação do modelo. IIs de 95% representam o percentil de 2,5% e 97,5% das 1.000 amostras da quantidade de interesse. Para a mortalidade e os YLLs, IIs refletem a incerteza associada ao tamanho das amostras dos estudos utilizados como fontes de dados, ajustes em fontes de dados para a estimação da mortalidade de todas as causas, incerteza da estimação dos parâmetros do modelo e incerteza de especificação para modelos de causa específica e de todas as causas. Para prevalência, incidência e YLDs, IIs refletem a incerteza relativa ao tamanho das amostras dos estudos utilizados como fontes de dados, aos ajustes de dados das definições não referenciais, à estimação dos parâmetros do modelo e aos pesos de incapacidade. Na ausência de qualquer informação de direção sobre a correlação entre a incerteza em YLLs e YLDs, assume-se que a incerteza em YLDs por idade é independente de YLLs por idade em DALYs e das taxas de mortalidade em HALE¹².

TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E RELAÇÃO ENTRE DALYS, HALE E SDI

A relação entre DALYs, HALE e SDI (indicador sociodemográfico) foi analisada no GBD 2015. O SDI foi construído com base na média geométrica de três indicadores: renda *per capita*, anos de escolaridade entre pessoas com 15 anos ou mais e taxa de fecundidade total. Os valores do SDI foram transformados em um intervalo de zero a um, sendo o valor zero igual ao

rendimento mais baixo, à menor escolaridade e à maior taxa de fecundidade observada entre 1980 e 2015, e o valor um igual ao maior rendimento, à maior escolaridade e à menor taxa de fecundidade avaliada durante o mesmo período. As relações médias entre cada medida resumo de saúde e o SDI foram estimadas por meio de modelos de regressão com *splines*. Essas regressões foram utilizadas para estimar os valores esperados em cada nível do SDI¹².

REFERÊNCIAS

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1459-544.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
3. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386(10009): 2145-91.
4. Murray CJL, Ferguson BD, Lopez AD, Guillot M, Salomon JA, Ahmad O. Modified logit life table system: principles, empirical validation, and application. *Popul Stud* 2003; 57: 165-82.
5. Guha-Sapir D, Below R, Hoyois P. EM-DAT: The CRED/OFDA International Disaster Database. Université Catholique de Louvain. Disponível em: <http://www.emdat.be/database> (Acessado em: 5 de abril de 2016).
6. Uppsala Universitet. Department of Peace and Conflict Research. Uppsala Conflict Data Program. Uppsala, Suécia: Uppsala University. Disponível em: <http://www.pcr.uu.se/research/UCDP/> (Acessado em 5 de abril de 2016).
7. The International Institute for Strategic Studies. Armed Conflict Database. London. Disponível em: <https://www.iiss.org/en/publications/acd> (Acessado em 5 de abril de 2016).
8. Robert S. Strauss Center for International Security and Law. The University of Texas at Austin. Disponível em: <https://www.strausscenter.org/> (Acessado em 5 de abril de 2016).
9. Naghavi M, Makela S, Foreman K, O'Brien J, Pourmalek F, Lozano R. Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Popul Health Metr* 2010; 8: 9.
10. Birnbaum JK, Murray CJ, Lozano R. Exposing misclassified HIV/AIDS deaths in South Africa. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 278-85.
11. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1545-602.
12. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1603-58.
13. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from diseases and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2129-43.
14. Murray CJ, Lopez AD. On the comparable quantification of health risks: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Epidemiol Camb Mass* 1999; 10(5): 594-605.
15. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(10010): 2287-323.

Recebido em: 13/03/2017

Versão final apresentada em: 22/03/2017

Aprovado em: 24/03/2017