

Tasas específicas de mortalidad adulta atribuibles a la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer. Brasil 2010 *

Juan de Jesús Sandoval[†], Cássio Maldonado Turra[‡]

Rosangela Helena Loschi[§]

4 de Mayo de 2016

Palabras clave: Demencia, Alzheimer, Demografía, Mortalidad, Análisis Bayesiano, Brasil.

*Trabajo presentado al VII Congreso de la Asociación Latino Americana de Población (ALAP) y el XX Encontro Nacional de Estudos Populacionais (ABEP) en Foz do Iguaçu (Brasil) de 17 al 22 de octubre de 2016.

[†]Doctor en demografía del CEDEPLAR / UFMG, email: juan.sandoval2@gmail.com

[‡]Profesor del CEDEPLAR, Faculdade Ciências Econômicas, UFMG, email: cmturra@gmail.com

[§]Profesora del Departamento de Estadística del ICEX / UFMG, email: loschi@est.ufmg.br

Introducción

La transición demográfica es una trayectoria inevitable que implica la modificación de la estructura etaria de la población a lo largo del tiempo. Es el contraste entre la disminución en la población joven y el aumento progresivo de la población adulta mayor (BUTLER, 1997; WONG; CARVALHO, 2006; LEE, 2007; TURRA; QUEIROZ, 2009; SAAD, 2010). Este proceso está provocando un envejecimiento acelerado de la población en America Latina y el Caribe (ALyC) que, junto con el incremento de la expectativa de vida (VAUPEL et al., 1998; MESLÉ; VALLIN, 2011; SIEGEL, 2011) pueden modificar los patrones de morbilidad en las etapas de la transición epidemiológica, estimulando la aparición o el aumento de enfermedades propias del adulto mayor. Una de las patologías actuales que merece especial atención y que cada vez es más frecuente en la vejez es la Demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

Recientes tendencias demográficas en ALyC indican que para el año 2100 más del 29% de su población estará envejecida según proyecciones de la CEPAL (2015). Éstas permiten reflexionar acerca de la generación de un mayor número de investigaciones enfocadas hacia este tipo de enfermedades del adulto mayor. Adicionalmente, nuevos aportes metodológicos en esta área podrían contribuir a mejorar la calidad de la información demográfica y epidemiológica, ofreciendo insumos cada vez más relevantes para las discusiones de políticas públicas en los años venideros.

La Demencia es un término general para catalogar un conjunto de enfermedades que aquejan al adulto mayor en la actualidad. La Demencia ocasionada por la enfermedad de Alzheimer (DA) es la más frecuente de todas ellas (GUERRA; HERNÁNDEZ; MINIET, 2008; SUTTON, 2011; Alzheimer's Association, 2014). La DA es reconocida hoy en día como un problema creciente de salud pública global (WIMO et al., 2003; FERRI et al., 2005; BROOKMEYER et al., 2011; SIBENER et al., 2014). También es considerada la causa subyacente de muerte que lidera la disminución de la expectativa de vida de los adultos mayores de 65 o más años en el mundo (GANGULI et al., 2005).

La DA, es una enfermedad neurodegenerativa irreversible que destruye progresivamente el cerebro de las personas, disminuyendo la memoria y las funciones cognitivas y cerebrales (GANGULI et al., 2005; BRUANDET et al., 2009; TAKEUCHI, 2000; KALARIA et al., 2008; SOUZA et al., 2014). Sus síntomas más comunes van desde la discapacidad para pensar, recordar eventos o ubicarse en el espacio-tiempo, hasta la pérdida de habilidades del lenguaje y la falta de autonomía para realizar labores cotidianas (SUTTON, 2011). La persona sigue empeorando con-

forme aumenta la edad, hasta que pierde habilidades para trabajar, caminar, dormir, tragar o realizar sus necesidades fisiológicas, llegando a un grado de funcionalidad completamente nulo (FUENTES, 2008). Finalmente, la persona fallece por causas relacionadas con la neumonía, paro cardiorespiratorio, accidente cerebrovascular, desnutrición o muerte por inanición (SUTTON, 2011, pp. 113 -115)

Esta patología, a pesar de que afecta principalmente a adultos mayores de 65 años, también se presenta en personas más jóvenes (LASPRILLA; IGLESIAS; LOPERA, 2003; LARA-USECHE et al., 2006). El interés en su investigación está en auge en los países desarrollados (EWBANK, 1999; BROOKMEYER; GRAY, 2000; HEBERT et al., 2003; FERRI et al., 2005; COMAS-HERRERA et al., 2007; BROSELIN; DUPORT; BLOCH, 2010; DESESQUELLES et al., 2010; SCAFATO et al., 2010; MOSCHETTI et al., 2012). Sin embargo, en los últimos años el interés por estudiar esta enfermedad ha venido creciendo en América Latina y el Caribe (ALyC) (GANGULI et al., 2005; ALLEGRI et al., 2007; GUERRA; HERNÁNDEZ; MINIET, 2008; NITRINI et al., 2009; ARRÓ; BLANCO, 2012; GRINBERG et al., 2013; JAMES et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2015).

Ferri et al. (2005), reportaron que había aproximadamente 24 millones de personas con todo tipo de Demencia en el mundo. Para el año 2015 se estimó que habían entre 27 y 55 millones, cifra que podría alcanzar los 81 millones para el año 2040, asumiendo que no habrán cambios en la mortalidad y la efectividad en su tratamiento. La DA representa aproximadamente entre el 60% y el 70% de todos los tipos de Demencia actual en el mundo (LOPES; BOTTINO, 2002; TEIXEIRA et al., 2015; SOUZA et al., 2014; GRINBERG et al., 2013; KUA et al., 2014). Se cree que el 60% de las personas que la padecen viven en países en vía de desarrollo y se pronostica que dicha proporción alcanzará el 71% para 2040 (LOPES; BOTTINO, 2002; WIMO et al., 2003; NITRINI et al., 2009).

El creciente interés por esta causa específica de mortalidad y las necesidades de generar buenas estimaciones con base en los registros vitales, fueron la inspiración principal que dio origen a la elaboración de este trabajo. En ese sentido, se proyectó como un abordaje más metodológico cuyo objetivo general fue el de: *Establecer una metodología de ajuste que permitiera estimar con mayor grado de credibilidad las medidas de mortalidad adulta por Demencia debido a la enfermedad de Alzheimer en Brasil 2010*, todo ello a partir de los análisis por todo tipo de Demencia desde las 27 capitales de los estados del Brasil.

Para desarrollar la metodología propuesta se utilizó la base de micro-datos individuales de mortalidad de DATASUS año 2010, consultados el 31 de julio de

2015, para el caso específico de Brasil. Las estimaciones se realizaron via modelación Bayesiana, utilizando simulación por Cadenas de Markov de Monte Carlo (MCMC), para ello se utilizó los software R (BATES et al., 1991) y RJAGS (PLUMMER, 2013).

Materiales y Métodos

Para realizar los cálculos de las estimaciones de las tasas de mortalidad por Demencia en Brasil en 2010, se utilizaron los micro-datos individuales extractados de los registros del Sistema de Información en Mortalidad (SIM), provenientes del Departamento de Informática SUS DATASUS (Ministério da Saúde do Brasil, 2015) para cada estado, en las 27 capitales de los estados brasileños, consultados el 31 de julio de 2014.

Para los análisis se utilizaron registros de defunciones por *lugar de residencia* en solo las capitales de los estados de Brasil. Con ello se buscó garantizar una mayor cobertura de las muertes por causas mal definidas, así como una mejor calidad en la información de los registros de mortalidad, ya que en las capitales muchas veces se concentran las mejores tecnologías, la más alta proporción de registros por certificados de muerte y los mejores médicos especializados. Fuera de las capitales muchas veces la información sobre registros de mortalidad es errónea y la cobertura puede ser menor (SZWARCWALD et al., 2010).

La captación de defunciones por *lugar de residencia*, buscó evitar que algunas ocurrencias de municipios cercanos a las ciudades que fueran cargadas a las capitales y por consiguiente empeorarán el representativo de los datos. La presencia de datos faltantes por escolaridad produjo una disminución importante en los registros de acuerdo las estimaciones de defunciones con y sin datos faltantes. Finalmente después de estimar los datos faltantes y realizar correcciones generales de subregistros según (QUEIROZ, 2012), el número de defunciones por demencia en 2010 quedó en 9.640, lo que correspondió a un 6,58% del total de las defunciones en el periodo de estudio.

Variable Respuesta e independientes

La definición de defunción por todo tipo de Demencia estuvo basada en la clasificación internacional de enfermedades, edición capítulo 10 (CIE10). Tuvo como criterios de inclusión: las causas de muerte registradas en los certificados de muerte para la bases de datos en mención, según las siguientes líneas de registro. Defunciones por Demencia según las líneas A (definida como causa directa de muerte),

B (1ª causa que antecedió la muerte), C (2ª causa que antecedió la muerte), D (3ª causa que antecedió la muerte) y causas patológicas importantes I y II determinadas en las EEVV mediante la búsqueda de códigos G30.0 , G30.9 y F0 como eventos mutuamente excluyentes. Los casos fueron catalogados por la variable Dem denotada como,

$$Dem(x) = \begin{cases} 1 & \text{si Muerte relacionada con Demencia} \\ 0 & \text{si Otra causa de muerte} \end{cases}$$

La variable Dem fue la finalmente utilizada para la investigación sobre las estimaciones indirectas de las tasas de por demencia debido a la enfermedad de Alzheimer (DA) como se verá mas adelante. Para las búsquedas de los casos de Demencia en los micro-datos individuales de DATASUS se procedió mediante la captación alfanumérica con un programa computacional realizado con base en el software R por los códigos mencionados en las bases de micro-datos.

Variables explicativas:

- Edad (65-69, 70-74, 75-79, 80-84 e 85 e mas años),
- Sexo (hombre y mujer),
- Número de años de escolaridad (0 años, 1 – 3 , 4 – 7 años, 8 – 11 e 12 o más años de estudio);

Para la captación de población expuesta al riesgo, el denominador para la estimación de las tasas de específicas de mortalidad, se contó con la información del Censo 2010 del IBGE Brasil, presente en IPUMS (Minnesota P. C., 2014).

En la tabulación los registros como datos agregados, se definió la variable final de nuestra investigación para la modelación de la tasa de mortalidad, que fue denotada por Y_j , denominada como *número de defunciones por tipo de Demencia en la población dentro del j-esimo agregado de la tabla de contingencia T*. Una vez se identificaron los casos de Demencia en los micro-datos, se realizó el conteo en cada agregado. Y_j se utilizó para estimar la razón $\theta_j^* = Y_j^*/N_j$, $j = 1, \dots, M$, donde Y_j^* fue el numero de defunciones por todo tipo de Demencia estimadas por el modelo final para los diferentes agregados de la tabla T. N_j fue el número total de años-persona-exposición dentro del agregado $j : 1 \dots, M$.

El procesamiento de datos a partir del modelo Bayesiano requirió compilación de datos con métodos interactivos vía simulación por Cadenas de Markov de Monte Carlo (MCMC). Para la obtención de estos resultados fue necesario usar el software R (BATES et al., 1991) y algunos paquetes estadísticos adicionales que funcionan dentro del mismo como el SURVEY (LUMLEY; others, 2004), JAGS (Just Another Gibbs Sampling), elaborado por Plummer (2013). Para trabajar con R y JAGS, se implementó el paquete RUNJAGS escrito por Denwood (2013). Finalmente se utilizaron también los paquetes: CODA, GGLOT2, RESHAPE2 y MCMCplots que permitieron generar los excelentes gráficos presentados en este trabajo.

Modelación de la Mortalidad para la Demencia

Sea Y_1, \dots, Y_M una muestra aleatoria de variables independientes de Y_j que representa el número de defunciones por todo tipo de Demencia dentro las N_j personas expuestas al riesgo, para el j -ésimo sub-índice $j = \{d, s, e, a\}$ de agregados formados por las celdas de la tabla de contingencia en el conteo de las Y_j . Las j -ésimas combinaciones de covariables están formadas por el d -ésimo grupo de edad, $d = 1, 2, 3, 4, 5$; el s -ésimo sexo, $s = 1, 2$; el e -ésimo nivel de escolaridad, $e = 1, 2, 3, 4, 5$ y el a -ésimo año, $a = 1, 2, 3, 4, 5$, para un total de $M = 250$. El valor esperado de Y_j puede ser escrito según (DOBSON; BARNETT, 2008, pag165-183), como:

$$E(Y_j) = \mu_j = N_j \cdot \theta_j, \quad (1)$$

Donde θ_j es la tasa media de mortalidad por todo tipo de Demencia en el agregado j . θ_j $j = 1, \dots, M$ y se modeló como una variable dependiente de las variables edad, sexo y año en el modelo final:

$$\theta_j = \exp\left(\beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{kj}\right), j = 1, \dots, M \quad (2)$$

Ahora reemplazando la Ecuación (2), en la Ecuación (1) queda el siguiente modelo lineal generalizado

$$\mu_j = N_j \cdot \exp\left(\beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{kj}\right), Y_j \sim Poisson(\mu_j) \quad (3)$$

Buscando una mejor interpretación de los coeficientes β 's, se Asumió como función link el *logaritmo natural* para las p variables explicativas, el modelo finalmente quedó como:

$$\log(\mu_j) = \log(N_j) + \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{kj}, j = 1, \dots, M \quad (4)$$

El término $\log(N_j)$ es llamado offset. Este es un valor conocido y constante que es incorporado en el procedimiento de estimación, ajustando el lado derecho de la Ecuación (4) de tal manera que se fuerza la suma de los coeficientes β_0 ser igual a 1 para que los betas queden en términos de las tasas θ_j .

En el modelo de regresión Poisson, usualmente la media debe ser igual a la varianza, presupuesto que en la práctica no siempre es razonable. Por ejemplo, debido a la sobre-dispersión al rededor de Y_j , es decir $\text{var}(Y_j) > E(Y_j)$, indica que el parámetro de dispersión $r \rightarrow 0$, por tanto evidencia presencia de sobre-dispersión en el modelo Poisson .

En estos casos, se necesitaba un modelo que se ajuste mejor a la presencia de sobredispersión en la respuesta Y_j . Nuestra propuesta fue suponer que la varianza de la respuesta crecía de manera no lineal. En este sentido se propuso el modelo de Regresión Binomial Negativa (RBN) (HILBE, 2011; AGRESTI, 2012).

Imputación de Datos Faltantes

En nuestra base de datos había presencia de datos faltantes por sexo con el 0,5% y aproximadamente un 18,9% de datos faltantes en los niveles de educación. Por consiguiente, fue muy importante darle un tratamiento metodológico serio a su estimación, sobre todo en educación. Con el fin de imputar los datos faltantes se procedió de dos formas:

Para la variable sexo se supuso distribución "aleatoria" en la muestra, aprovechando las muestras grandes de nuestra fuentes de datos y se imputó según las tendencias mostradas en la moda del sexo, mediante distribución de Bernoulli.

En cuanto al nivel de educación se supuso que los datos faltantes (missing) tenían una distribución no aleatoria (MNAR). Por tanto, se procedió a utilizar una técnica Bayesiana para imputar datos faltantes no aleatorios. Se planteó un modelo Bayesiano de regresión logística ordinal en relación a la edad y el sexo en las fuentes originales para una muestra aleatoria de tamaño n tomada de los micro-datos originales.

Resultados y discusión

La mayor evidencia que se tiene de la enfermedad de Alzheimer(DA) es que es la más frecuente de todas las demencias. Sin embargo, no hay un consenso claro sobre cual es la verdadera proporción de la DA dentro de las aproximadamente 38 diferentes tipos de Demencia en el mundo, según la CIE10, en adicción a la

divergencia en las estimaciones en los diversos estudios en el área. La gran mayoría de los investigadores creen que esta por encima del 50% o por debajo del 80%, pero no hay una estimación muy precisa de ésta.

Para nuestros análisis, se ha considerado en primer lugar, estimar las tasas de mortalidad por todo tipo de Demencia como eje central de nuestra investigación y a partir de ésta, estimar las tasas de DA con base en los resultados obtenidos de la Demencia. Por tanto, se necesitó una estimación de la proporción de DA presente dentro de todas las demencias.

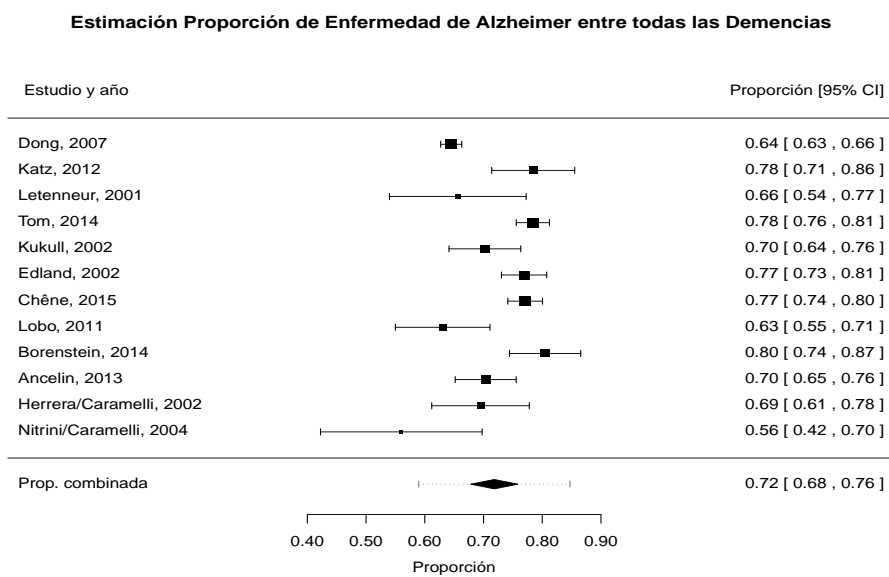


Figura 1 – Gráfico forestal de los resultados del meta-análisis de estimación de la proporción de la enfermedad de Alzheimer dentro de todas las demencias

Fuente: Meta-análisis desde: (Letenneur L; Gilleron V; Commenges D Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF., 2001; EDLAND et al., 2002; HERRERA et al., 2002; KUKULL et al., 2002; NITRINI et al., 2004; DONG et al., 2007; LOBO et al., 2011; KATZ et al., 2012; ANCELIN et al., 2013; BORENSTEIN et al., 2014; CHÊNE et al., 2015; TOM et al., 2015). Procesado con el paquete metafor de R. Nota: Las bandas de la figura de la estimación de la proporción combinada, representan los límites del intervalo de credibilidad del 95%.

Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de fuentes que reportaran casos de Demencia y de DA simultáneamente en estudios originales al rededor del mundo entre los años 2000 y 2015 según las bases de datos PUBMED y LILACS. Mediante una búsqueda más amplia, finalmente se seleccionaron finalmente un total 12 investigaciones, que cumplieran con los criterios de ser investigaciones originales y que tuvieran registros sobre todas las demencias y en particular registros de DA. Los artículos están citados en la fuente de la gráfica 1. Posteriormente, mediante la

estimación de la proporción combinada por meta-análisis, se obtuvieron los resultados que se muestran en el esquema siguiente.

Según los resultados del meta-análisis, la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer corresponde al 72% de todas las demencias con una credibilidad del 95% de que varia entre 58,9 y 84,7% . Dentro de los resultados que quedaron por debajo de la media se destaca el trabajo de Nitrini et al. (2004) que reportó una estimación del 54% (IC95% 42 – 70), mostrando un intervalo de confianza bastante amplio, que toca el nuestro. También, dentro de las más altas está la estimación de Borenstein et al. (2014) con un porcentaje de 80% (IC95% 74 – 87) que también toca nuestro intervalo (Figura 1). Eso quiere decir que nuestra estimación esta dentro del margen “apreciable” de la mayoría de las investigaciones seleccionadas, por tanto consideramos una buena estimación de la enfermedad de Alzheimer dentro de todas las demás demencias.

Parámetros del Modelo Bayesiano de RBN

A continuación se presentan los resultados de la estimación de parámetros del modelo Bayesiano que representó la modelación estadística de las tasas de mortalidad por Demencia, mediante el modelo de regresión binomial negativa (RBN) con distribuciones no informativas de Jeffreys (PAULINO; TURKMAN; MURTEIRA, 2003) (Tabla 1).

Tabela 1 – Resultados del modelo final de regresión binomial negativo Bayesiano con distribuciones a priori no informativas y datos missing imputados por métodos bayesianos. Coeficientes estimados y razón de tasas de mortalidad con Intervalo HPD al 95% de Credibilidad

i	Parámetros	$\hat{\beta}_j$	RTM ($e^{\hat{\beta}_j}$)	IC95%li	IC95%ls
1	Const (B0 $\times 10^4$)	-8,647	17,557	15,241	20,627
2	Sexo(H)	0,027	1,028	0,956	1,110
3	Edad 70 - 74	1,189	3,283	2,860	3,715
4	Edad 75 - 79	2,377	10,770	9,450	12,242
5	Edad 80 - 84	3,305	27,238	24,233	31,135
6	Edad ≥ 85	4,504	90,416	79,621	101,653
7	Escolaridad (años) 0	1,869	6,483	5,742	7,301
8	Escolaridad 1 - 3	0,103	1,109	0,987	1,247
9	Escolaridad 4 - 7	-0,395	0,674	0,601	0,762
10	Escolaridad 8 - 11]	0,043	1,044	0,924	1,174

Fuente: Elaboración propia con base en micro-datos DATASUS 2010 y Censo 2010 IGBE.

Nota: el valor de la razón de tasas de mortalidad (RTM) de B0 representa la estimación de la tasa de mortalidad en las categorías de referencia (por 100.000). Categorías de referencia: Sexo: mujer, Edad: 65-69, Escolaridad: ≥ 12 años. B0: Tasa de mortalidad en el grupo de referencia.

Los resultados de las estimaciones de los parámetros del modelo Bayesiano

de regresión binomial negativo con offset, ya se había definido desde la metodología en la ecuación 4 (tabla 1). En esta tabla, los diferentes parámetros representan: β_0 : tasa estimada de mortalidad para el grupo con categorías de referencia. El restante de parámetros representan las estimaciones de las razones de riesgo (RR), o mejor las razones de tasas de mortalidad (RTM) del factor en relación a la categoría de referencia (nota al final de la Tabla 1).

Para el valor de la constante $\hat{\beta}_0 = -8,647$, se ha calculado el logaritmo natural y se ha multiplicado por 100.000 para darle interpretación de una tasa media de mortalidad en los grupos de referencia del modelo, lo que dio el valor de $TRM = exp(\beta_0) = 17,56$. Por consiguiente, se puede afirmar que la tasa media de mortalidad estimada por Demencia para las mujeres entre 65-69 años con escolaridad alta, en el año 2010 fue de 17,6 muertes por cada 100.000 personas en riesgo, con un intervalo de credibilidad "Highest Posterior Density"(HPD) del 95% que varió entre 15,24 y 20,63 por cada 100.000 personas en riesgo (tabla 1).

La estimación de la RTM entre hombres y mujeres fue de 1,03 (HPD 95% de 0,956 – 1,11), indicando que no hay efecto estadísticamente significativo por sexo entre el riesgo de morir por demencia.

Respecto a los grupos de edad se mostró que las personas entre edades de 70–74 años tienen un riesgo 3,28 (ICR95%: 2,86 – 3,72) veces mayor de morir por Demencia en relación a las personas con edades entre 65–69 años, riesgo altamente significativo (RTM >1). Este riesgo aumenta a 10,77 para las personas con edades entre 75-79 años (ICR95%: 9,45–12,24), seguidamente este riesgo se sube para 27,24 (HPD 24,23 – 31,14) y finalmente para una persona de más de 85 años el riesgo de morir por causa atribuible a la Demencia es 90,42 veces mayor que el de una persona entre 65 y 69 años.

En cuanto a los años de escolaridad de los fallecidos, los resultados muestran que una persona sin estudios tiene 6,48 (ICR95%: 5,74 – 7,30) veces mayor riesgo de morir por Demencia que una persona que tiene un nivel de estudios (años) mayor de 12 años. Para las personas que estudiaron entre 1 y 3 años, el riesgo de morir por Demencia fue un 11% mayor (RTM= 1,109 (ICR95% 0,98 – 1,25)) que para las personas con mas de 12 años de estudio, asociación no estadísticamente significativa. Se presentan algunos resultados extraños respecto a los niveles de escolaridad 4–7 y 8–11 años, mostrándose incluso la categoría 4–7 años como factor protector en relación a la categoría de mayor estudio. Esto evidencia que aun con la estimación bayesiana hecha con distribuciones no informativas, se presentan deficiencias en los datos de mortalidad por demencia.

Tabela 2 – Estimaciones de las tasas de mortalidad(x 100,000 hab,) por Demencia debido a la enfermedad de Alzheimer para el año 2010 por Nivel de escolaridad, edad y sexo a partir de los resultados del modelo bayesiano de Regresión Binomial Negativa con distribuciones a priori de Jeffreys. Intervalos de credibilidad HPD al 95%.

Escolaridad	Edad	Hombres			Mujeres		
		Mediana	LI95%	LS95%	Mediana	LI95%	LS95%
Iletrado (0 años de estudio)	65-69	88,94	76,19	103,29	91,52	78,14	106,63
	70-74	291,38	249,13	332,02	299,75	258,99	345,83
	75-79	959,22	834,91	1102,14	984,84	849,76	1129,83
	80-84	2426,39	2105,68	2764,35	2491,93	2158,53	2866,76
	85+	8070,18	7017,98	9239,90	8293,48	7191,43	9575,49
1 – 3 años	65-69	15,24	13,05	17,64	15,69	13,49	18,27
	70-74	49,88	43,47	57,23	51,38	44,67	58,82
	75-79	164,28	142,22	187,27	169,03	144,99	191,93
	80-84	415,58	361,26	472,07	427,53	368,22	484,83
	85+	1382,30	1193,41	1570,68	1419,88	1226,16	1625,43
4 – 7 años	65-69	9,25	7,96	10,73	9,53	8,15	10,92
	70-74	30,34	26,43	34,98	31,16	27,22	35,59
	75-79	99,82	86,84	114,85	102,74	89,28	116,99
	80-84	252,46	217,76	287,04	259,52	225,48	296,79
	85+	838,41	731,02	966,74	864,94	751,89	992,49
8 – 11 años	65-69	14,33	12,22	16,68	14,74	12,54	17,15
	70-74	46,89	39,97	53,79	48,26	41,66	55,54
	75-79	154,46	132,45	176,70	158,57	138,03	182,56
	80-84	391,02	338,76	446,28	402,66	348,87	461,56
	85+	1299,56	1115,36	1476,67	1338,39	1133,89	1517,13
≥ 12 años	65-69	13,68	11,63	15,75	14,10	12,06	16,33
	70-74	44,79	38,19	51,22	46,13	39,67	53,00
	75-79	147,29	127,26	168,18	151,79	130,07	172,34
	80-84	373,82	326,53	423,01	384,80	336,49	437,46
	85+	1239,68	1086,68	1416,28	1275,67	1107,97	1454,35

Fuente: Elaborada con base en los micro-datos de SIM DATASUS 2010, Brasil. Nota: Proporción de Demencia en la enfermedad de Alzheimer fue estimada por meta-análisis.

Se presentan las estimaciones de las tasas específicas de mortalidad (TEM) por Alzheimer para el año 2010 para las variables del estudio (Tabla 2). Es importante destacar las diferencias de las TEM por grupos de edad para los distintos niveles de escolaridad. Por ejemplo para el grupo 65 – 69, se presenta una tasa de 88,94 muertes por demencia por cada 100.000 hombres con cero años de estudio en comparación con los 15,24 para el nivel de estudios de 1-3 años, para el grupo de escolaridad 4-7 años este valor cae hasta 9,25 por 100.000 y de allí en adelante, las diferencias entre las tasas son más leves, de tal forma que un hombre con 8-11 años de estudio en el mismo grupo de edad le corresponde una tasa de mortalidad por demencia de 14,33

por 100.000. Los resultados evidencian un gran salto cualitativo que se muestra como un factor protector al tener al menos un año de estudios, entre el no tener estudios y el tener por lo menos un grado de estudios en Brasil. Estos resultados se dan de manera análoga para las mujeres (tabla 2).

Conclusiones

Estudios que relacionen la demografía, la epidemiología y la estadística bayesiana son prometedores en un área que probablemente se denominará en el futuro próximo como *Demografía Bayesiana*. En ese sentido, los modelos estadísticos bayesianos serán llamados a ser las soluciones más propicias a muchos de los problemas prácticos que enfrentan hoy día los demógrafos, uno de ellos es la corrección de subregistros en mortalidad, entre otros problemas como estimaciones en fecundidad (SCHMERTMANN et al., 2013; SCHMERTMANN et al., 2014) y migración (BIJAK, 2010) que están a la vanguardia hoy en esta área.

El rápido proceso de envejecimiento de la población ha hecho que enfermedades como la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer sean importantes de estudiar en la demografía actual. Por tanto, consideramos que medidas de mortalidad ofrecidas en este trabajo serán útiles para la literatura demográfica actual como un aporte al área de la salud del adulto mayor.

El objetivo fundamental de este trabajo fue el establecer una metodología que permitiera estimar con mayor grado de credibilidad las medidas de mortalidad adulta atribuible a la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer. Para desarrollar esta metodología se utilizó el caso específico de las estadísticas vitales del Brasil 2010 extraídas desde el sistema SIM-DATASUS. Sin embargo, la misma se podrá aplicar para cualquier país o región dentro de un país, donde se requieran estimar tasas mediante el ajuste metodológico que propone en esta investigación.

Con este objetivo, se lograron obtener estimaciones de la mortalidad donde se planteó un tratamiento al problema de los subregistros presentes en las estadísticas vitales y más específicamente en enfermedades de baja ocurrencia como la Demencia debido a la enfermedad de Alzheimer. Finalmente con los resultados obtenidos se buscó analizar el comportamiento de las tasas específicas de mortalidad por sexo, edad y educación, su dinámica y sus tendencias en el periodo, para el Brasil como un todo.

También, a la luz de estos resultados, poder ofrecer unas estimaciones más coherentes con la teoría actual acerca de las tendencias de esta enfermedad en los

países en vía de desarrollo que están en un rápido proceso de envejecimiento de sus poblaciones en relación con las tendencias mundiales. De acuerdo con el propósito fundamental de esta tesis, una recomendación importante es que la validación e identificación de los posibles errores o sesgos en dichas fuentes, aumenta la confianza en los análisis reportados con base en el uso de estas estadísticas.

Con la aplicación de la metodología en mención, junto con la búsqueda rigurosa de casos relacionados a la Demencia y la estimación indirecta de la demencia por Alzheimer, a través de herramientas de meta-análisis, se lograron buenos ajustes en la estimación final de las tasas específicas de mortalidad por enfermedad de Alzheimer en Brasil 2010.

De acuerdo con los resultados, se puede concluir, que el modelo Bayesiano de regresión binomial negativa propuesto, fue una herramienta acertada para la modelación y posterior ajuste de las tasas específicas de mortalidad atribuible a la demencia por la enfermedad de Alzheimer, donde se ha evidenciado una gran divergencia en la estimación de las coberturas de subregistros con las herramientas actuales.

Es bueno resaltar la importancia de realizar un buen tratamiento a los datos faltantes según métodos adecuados de imputación. En este trabajo se logró recuperar estos registros en educación a través de imputación por métodos Bayesianos. La metodología de imputación expuesta en este trabajo fue determinante para recuperarlos e introducirlos en las estimaciones finales del modelo para la corrección de las tasas específicas de mortalidad atribuible a la demencia por Alzheimer. De no hacerlo, probablemente las estimaciones obtenidas hubiesen sido subestimadas debido al gran porcentaje de estos "datos missing" en los años de educación presentes en las fuentes en los registros de mortalidad adulta; mostrando resultados no coherentes con otros estudios y posiblemente apartados de la realidad.

Nuestras estimaciones se presentan como una suavización Bayesiana de las tasas observadas, corregidas por subregistros, desde la hipótesis inicial en de afirmar que había alta presencia de subregistros en los registros de Demencia, no solamente en países desarrollados, sino en países en desarrollo. Además, teniendo en cuenta que no existen estudios sobre estimaciones de cobertura en causas específicas de muerte, por consiguiente se desconoce el cubrimiento total que pueda presentarse en estadísticas vitales sobre la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

A pesar de eso, consideramos que la corrección hecha con distribuciones a priori no informativas, aun no es suficiente para presentar una mejor estimación de las tasas específicas de mortalidad por demencia y por demencia debido a la enfermedad

de Alzheimer, debido a algunas incoherencias sobre todo en las estimaciones por nivel de educación. Consideramos que probablemente el uso de distribuciones a priori informativas construidas a nivel externo de los datos empíricos, podrían ser una solución adicional para tratar de resolver mejor algunos problemas como las grandes variabilidades en los datos observados en estimaciones por edad y escolaridad.

Se sabe que debido a la expectativa de vida de la mujeres en relación con los hombres, sus años de vida sin discapacidad y su comportamiento preventivo, han hecho que la prevalencia de Demencia prevalezca mas en las mujeres que en hombres en el tiempo, pero cuando se controla por edad y escolaridad, las diferencias se pierden. Sin embargo, pero en el riesgo de morir por la enfermedad, que se podría considerar diferente. Siendo más específicos, se evidenció que no existen diferencias significativas en el riesgo de morir por Demencia o demencia por Alzheimer entre hombres y mujeres. Esto se había venido mostrando en la literatura reciente de los estudios en el área en el mundo, lo que indicó concordancia de nuestros resultados con la mayoría de las publicaciones en el tema.

Es importante resaltar que hay trabajos que muestran diferencias entre los sexos como se evidenció en Teixeira et al. (2015) y en algunas otras publicaciones décadas atrás. Por ejemplo para el año 2009 los mismos autores encontraron para el Brasil que la tasa de mortalidad por DA en hombres era de 88,5 y en mujeres de 112 por 100.000 habitantes. Estos datos aunque inferiores, son muy parecidos a nuestros resultados brutos observados sin ajustes y sin imputación de datos missing. Ganguli et al. (2005) hace una estimación del 133,8 por mil habitantes para los Estados Unidos, evidentemente muy superior al nuestro. Nuestros resultados también son coherentes con los de Tejada-Vera (2013), donde se reportaron tasas de mortalidad por edad inferiores a las nuestras pero muy coherentes con ellas nuestras tendencias.

En la medida en que aumenta la edad, se aumenta el riesgo de desarrollar y posteriormente, morir por demencia o demencia debido al Alzheimer. Nuestros resultados también fueron muy similares a las tendencias presentadas alrededor del tema (STEENLAND et al., 2009). James et al. (2014) encontró que la contribución a la mortalidad por Alzheimer en el grupo de edad de 75-84 era del 37%. Para nuestros resultados la media geométrica del RaP% para los grupos 75-79 y 80-84 da muy coherente con nuestros datos. Sin embargo, cabe resaltar que en las edades mayores, el crecimiento de las tasas de mortalidad es mayor (el doble) que las encontradas en los países desarrollados. Esta diferencia puede explicarse a través de las grandes disparidades entre países en desarrollo y países desarrollados, en cuanto a las tasas de analfabetismo en la población adulta, ya que, según nuestros datos, las mayores tasas de mortalidad por demencia y DA están en las personas con nivel de estudios

más bajos.

El nivel educativo de la población brasileña adulta mayor es un factor determinante para el estudio de la incidencia y posterior mortalidad por Alzheimer o todo tipo de Demencia en adultos mayores. Es de vital importancia resaltar que los altos niveles de educación son un factor protector importante para todo tipo de Demencia, según nuestros resultados. La “reserva cognitiva” de la cual se ha hablado siempre como un factor protector para las enfermedades neurodegenerativas, cobra relevancia en nuestros resultados, de acuerdo a las tendencias observadas por nivel de escolaridad, donde se encontró que las personas con nivel de educación muy bajo, contribuyeron con un gran riesgo de mortalidad total por Alzheimer en Brasil 2010.

Sin embargo, es importante resaltar que por lo menos en Brasil, existe un salto cualitativo entre no tener estudios y tener al menos un año de estudio en relación al riesgo de morir por Demencia. Este resultado no es desconcertante, puesto que el nivel educativo es una variable proxy del nivel socio económico y de la calidad de vida del adulto mayor, y lo que se observa, según los resultados es que hay una gran diferencia entre el tener 0 años de estudio y el tener al menos 1. Según se muestra en los datos, el tener al menos un año de estudio, marca la diferencia en cuanto a calidad de vida, discapacidad, compañía, comunicación y en general a la capacidad social de como sobrellevar una enfermedad como la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

Referências

- AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. 3. ed. New York: Wiley, 2012. (Probability and statistics).
- ALLEGRI, R. F. et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. **International psychogeriatrics / IPA**, v. 19, n. 4, p. 705–718, ago. 2007. ISSN 1041-6102.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, n. 2, p. e47–e92, mar. 2014. ISSN 1552-5260. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526014000624>>.
- ANCELIN, M.-L. et al. Sex differences in the associations between lipid levels and incident dementia. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 34, n. 2, p. 519–528, 2013. ISSN 1875-8908.
- ARRÓ, O. S.; BLANCO, L. R. Prevalencia del síndrome demencial y la enfermedad de Alzheimer en pacientes del policlínico Pedro Fonseca. **Rev. cuba. med. gen. integr**, p. 694–702, 2012. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400012>.
- BATES, D. et al. **R: The R Project for Statistical Computing**. 1991. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>.
- BIJAK, J. **Forecasting international migration in Europe: A Bayesian view**. Springer Science & Business Media, 2010. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=XGiApQtIt2QC&oi=fnd&pg=PR7&dq=forecasting+international+migration+in+europe+a+bayesian+view&ots=05yHUsOQB9&sig=VV1--X_lroBUWnYrYLn2toAe2CQ>.
- BORENSTEIN, A. R. et al. Incidence rates of dementia, Alzheimer disease, and vascular dementia in the Japanese American population in Seattle, WA: the Kame Project. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 28, n. 1, p. 23–29, mar. 2014. ISSN 1546-4156.
- BROOKMEYER, R. et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. **Alzheimer's & Dementia**, v. 7, n. 1, p. 61–73, jan. 2011. ISSN 15525260. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526010025094>>.
- BROOKMEYER, R.; GRAY, S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in ageing populations: application to Alzheimer's disease. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 11-12, p. 1481–1493, jun. 2000. ISSN 1097-0258. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(20000615/30\)19:11/12<1481::AID-SIM440>3.0.CO;2-U/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0258(20000615/30)19:11/12<1481::AID-SIM440>3.0.CO;2-U/abstract)>.

BROSSELIN, P.; DUPORT, N.; BLOCH, J. Mortality with Alzheimer's disease and dementia in France, 2006. **Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique**, v. 58, n. 4, p. 269–276, ago. 2010. ISSN 0398-7620.

BRUANDET, A. et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 80, n. 2, p. 133–139, fev. 2009. ISSN 1468-330X.

BUTLER, R. N. Population aging and health. **BMJ : British Medical Journal**, v. 315, n. 7115, p. 1082–1084, out. 1997. ISSN 0959-8138. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2127687/>>.

CEPAL. org, **Estimaciones y proyecciones de población a largo plazo 1950-2100**. set. 2015. Disponível em: <<http://www.cepal.org/es/estimaciones-proyecciones-poblacion-largo-plazo-1950-2100>>.

CHÊNE, G. et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 11, n. 3, p. 310–320, mar. 2015. ISSN 1552-5279.

COMAS-HERRERA, A. et al. Cognitive impairment in older people: future demand for long-term care services and the associated costs. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 22, n. 10, p. 1037–1045, out. 2007. ISSN 0885-6230.

DENWOOD, M. J. runjags: An R package providing interface utilities, parallel computing methods and additional distributions for MCMC models in JAGS. **Journal of Statistical Software**, in review, 2013.

DESESQUELLES, A. et al. Revisiting the mortality of France and Italy with the multiple-cause-of-death approach. **Demographic Research**, v. 23, n. 28, p. 771–806, out. 2010. Disponível em: <<http://www.demographic-research.org/volumes/vol23/28/>>.

DOBSON, A. J.; BARNETT, A. **An Introduction to Generalized Linear Models**. Third. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2008. (Texts in Statistical Science). ISBN 978-1-58488-951-9. Disponível em: <<http://www.crcpress.com>>.

DONG, M.-j. et al. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies. **Age and Ageing**, v. 36, n. 6, p. 619–624, nov. 2007. ISSN 1468-2834.

EDLAND, S. D. et al. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester, Minn. **Archives of Neurology**, v. 59, n. 10, p. 1589–1593, out. 2002. ISSN 0003-9942.

EWBANK, D. C. Deaths attributable to Alzheimer's disease in the United States. **American Journal of Public Health**, v. 89, n. 1, p. 90–92, jan. 1999. ISSN 0090-0036.

- FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet (London, England)**, v. 366, n. 9503, p. 2112–2117, dez. 2005. ISSN 1474-547X.
- FUENTES, P. Funcionalidad y demencia. **Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile**, p. 324–329, 2008. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-530354>>.
- GANGULI, M. et al. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. **Archives of Neurology**, v. 62, n. 5, p. 779–784, maio 2005. ISSN 0003-9942.
- GRINBERG, L. T. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 8, p. 1140–1145, 2013. ISSN 1980-5322.
- GUERRA, J. C. L.; HERNÁNDEZ, M. A. G.; MINIET, E. P. Comportamiento del Síndrome Demencial y la Enfermedad de Alzheimer. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 7, n. 1, p. 1–14, mar. 2008. ISSN 1729-519X. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2008000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es>.
- HEBERT, L. E. et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. **Archives of Neurology**, v. 60, n. 8, p. 1119–1122, ago. 2003. ISSN 0003-9942.
- HERRERA, E. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103–108, jun. 2002. ISSN 0893-0341.
- HILBE, J. M. **Negative binomial regression**. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press, 2011. ISBN 978-0-521-19815-8.
- JAMES, B. D. et al. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. **Neurology**, v. 82, n. 12, p. 1045–1050, mar. 2014. ISSN 1526-632X.
- KALARIA, R. N. et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 9, p. 812–826, set. 2008. ISSN 14744422. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208701698>>.
- KATZ, M. J. et al. Age-specific and sex-specific prevalence and incidence of mild cognitive impairment, dementia, and Alzheimer dementia in blacks and whites: a report from the Einstein Aging Study. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 26, n. 4, p. 335–343, dez. 2012. ISSN 1546-4156.
- KUA, E. H. et al. The natural history of dementia. **Psychogeriatrics: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society**, v. 14, n. 3, p. 196–201, set. 2014. ISSN 1479-8301.
- KUKULL, W. A. et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. **Archives of Neurology**, v. 59, n. 11, p. 1737–1746, nov. 2002. ISSN 0003-9942.

LARA-USECHE, E. et al. A description of semantic memory performance in a sample of the Antioquian population. **Revista De Neurologia**, v. 42, n. 5, p. 272–276, mar. 2006. ISSN 0210-0010.

LASPRILLA, J. C. A.; IGLESIAS, J.; LOPERA, F. Neuropsychological study of familial Alzheimer's disease caused by mutation E280a in the presenilin 1 gene. **American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias**, v. 18, n. 3, p. 137–146, jun. 2003. ISSN 1533-3175.

LEE, R. D. **Global Population Aging and Its Economic Consequences**. [S.l.]: AEI Press, 2007. (The Henry Wendt lecture series). ISBN 978-0-8447-7197-7.

Letenneur L; Gilleron V; Commenges D Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF. Cross-national research to help countries prepare for an aging population. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 10, n. 4, p. 277–283, out. 2001. ISSN 1020-4989. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1020-49892001001000013&lng=en&nrm=iso&tlng=en>.

LOBO, A. et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a Southern European population. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 124, n. 5, p. 372–383, nov. 2011. ISSN 1600-0447.

LOPES, M. A.; BOTTINO, C. M. C. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, n. 1, p. 61–69, mar. 2002. ISSN 0004-282X. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X2002000100012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.

LUMLEY, T.; others. Analysis of complex survey samples. **Journal of Statistical Software**, v. 9, n. 1, p. 1–19, 2004. Disponível em: <<http://www.jstatsoft.org/v09/a08/paper>>.

MESLÉ, F.; VALLIN, J. Historical Trends in Mortality. In: **International Handbook of Adult Mortality**. R.g. rogers, e.m. crimmings. Paris, France: Springer Science, 2011, (International Handbooks of Population, 2). p. 9–48.

Ministério da Saúde do Brasil. gov, **DATASUS**. 2015. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26&pad=31655>>.

Minnesota P. C. **IPUMS International: Integrated Public Use Microdata Series, International: Version 6.3 [Machine-readable database]**. 2014. Disponível em: <<https://international.ipums.org/international/citation.shtml>>.

MOSCHETTI, K. et al. Burden of Alzheimer's disease-related mortality in the United States, 1999-2008. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 60, n. 8, p. 1509–1514, ago. 2012. ISSN 1532-5415.

NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. **International psychogeriatrics / IPA**, v. 21, n. 4, p. 622–630, ago. 2009. ISSN 1041-6102.

NITRINI, R. et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 18, n. 4, p. 241–246, dez. 2004. ISSN 0893-0341.

PAULINO, C. D. M.; TURKMAN, M. A. A.; MURTEIRA, B. **Estatística bayesiana**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. (Serviço de Educação e Bolsas).

PLUMMER, M. **rjags: Bayesian graphical models using MCMC. R package version 3–10**. [S.l.]: R Foundation for Statistical Computing Vienna, 2013.

QUEIROZ, B.-L. Estimativas do Grau de Cobertura e da Esperança de Vida para as Unidades da Federação no Brasil entre 2000 e 2010. In: **Artículo**. Aguas de Lindoia, Brasil: [s.n.], 2012. Disponível em: <<http://www.abep.nepo.unicamp.br/xviii/anais/files/POSTER%5B261%5D.pdf>>.

SAAD, P. M. Demographic Trends in Latin America and the Caribbean. In: **Population Aging: Is Latin America Ready?** Washington, DC: World Bank Publications, 2010. p. 43 –75. ISBN 978-0-8213-8487-9.

SCAFATO, E. et al. Prevalence of aging-associated cognitive decline in an Italian elderly population: results from cross-sectional phase of Italian PROject on Epidemiology of Alzheimer's disease (IPREA). **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 22, n. 5-6, p. 440–449, dez. 2010. ISSN 1594-0667.

SCHMERTMANN, C. et al. Bayesian forecasting of cohort fertility. **Journal of the American Statistical Association**, v. 109, n. 506, p. 500–513, 2014. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.2014.881738>>.

SCHMERTMANN, C. P. et al. Bayes plus Brass: Estimating Total Fertility for Many Small Areas from Sparse Census Data. **Population studies**, v. 67, n. 3, nov. 2013. ISSN 0032-4728. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806209/>>.

SIBENER, L. et al. Alzheimer's Disease prevalence, costs, and prevention for military personnel and veterans. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 10, n. 3 Suppl, p. S105–110, jun. 2014. ISSN 1552-5279.

SIEGEL, J. S. **The Demography and Epidemiology of Human Health and Aging**. Maryland: Springer Science & Business Media, 2011. ISBN 978-94-007-1315-4.

SOUZA, L. C. de et al. Biological markers of Alzheimer's disease. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, v. 72, n. 3, p. 227–231, mar. 2014. ISSN 1678-4227.

STEENLAND, K. et al. Recent trends in Alzheimer disease mortality in the United States, 1999 to 2004. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 23, n. 2, p. 165–170, jun. 2009. ISSN 1546-4156.

SUTTON, A. L. (Ed.). **Alzheimer Disease Sourcebook**. 5. ed. Detroit, Mich: Omnigraphics Inc, 2011. ISBN 978-0-7808-1150-8.

SZWARCWALD, C. L. et al. Busca ativa de óbitos e nascimentos no Nordeste e na Amazônia Legal: estimação das coberturas do SIM e do SINASC nos municípios brasileiros. In: **Saúde Brasileira 2010. Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, organizador. Saúde Brasil., 2010, (Série G. Estatística e Informação em Saúde, v. 1). p. 366. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2010.pdf>.

TAKEUCHI, Y. Alzheimer's Disease. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, v. 29, n. 2, p. 119–126, abr. 2000. ISSN 0034-7450. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74502000000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es>.

TEIXEIRA, J. B. et al. Mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2009. **Cad Saude Publica**, p. 850–860, 2015. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000400850>.

TEJADA-VERA, B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: data for 2000 and 2010. **NCHS data brief**, v. 1, n. 116, p. 1–8, mar. 2013. ISSN 1941-4927.

TOM, S. E. et al. Characterization of dementia and Alzheimer's disease in an older population: updated incidence and life expectancy with and without dementia. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 2, p. 408–413, fev. 2015. ISSN 1541-0048.

TURRA, C. M.; QUEIROZ, B. L. Antes de que sea demasiado tarde: transición demográfica, mano de obra disponible y problemas de la seguridad social en el Brasil. **Notas de Población**, v. 86, n. 1, p. 141 –165, 2009. Santiago de Chile.

VAUPEL, J. W. et al. Biodemographic trajectories of longevity. **Science**, v. 280, n. 5365, p. 855–860, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/280/5365/855.short>>.

WIMO, A. et al. The magnitude of dementia occurrence in the world. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 17, n. 2, p. 63–67, jun. 2003. ISSN 0893-0341.

WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. The rapid process of aging in Brazil: serious challenges for public policies. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 23, n. 1, p. 5–26, jun. 2006. ISSN 0102-3098. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-30982006000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.