

ANÁLISE ESPAÇO-TEMPORAL DO PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DA MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA RENAL NO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO ENTRE 2008 E 2020

SPATIOTEMPORAL ANALYSIS OF DISTRIBUTION PATTERN OF MORTALITY DUE TO RENAL INSUFFICIENCY IN THE STATE OF SÃO PAULO | IN THE PERIOD BETWEEN 2008 AND 2020

Alessandra Lemes Barcala Solera

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional - PPGMADRE, Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, Presidente Prudente, SP
barcalasolera2008@gmail.com

Mariany Kerriany Gonçalves de Souza

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional - PPGMADRE, Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, Presidente Prudente, SP
kerriany_gon@yahoo.com.br

Ana Beatriz Almeida da Silva

Graduanda em Medicina, Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, Presidente Prudente, SP
bialmeidaaz@gmail.com

Ana Paula Alves Favareto

Doutora em Biologia Celular e Estrutural pela Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Docente do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional - PPGMADRE, Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, Presidente Prudente, SP
anafavareto@unoeste.br

Renata Calciolari Rossi

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Docente do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento Regional - PPGMADRE, Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE, Presidente Prudente, SP
renata@unoeste.br

Edmur Azevedo Pugliesi

Doutor em Ciências Cartográficas pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), campus de Presidente Prudente/SP. Docente do Departamento de Cartografia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), campus de Presidente Prudente/SP
edmur.pugliesi@unesp.br

Ana Paula Marques Ramos

Doutora em Ciências Cartográficas pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), campus de Presidente Prudente/SP. Docente do Departamento de Cartografia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), campus de Presidente Prudente/SP
anaramos@unoeste.br

RESUMO

A insuficiência renal (IR) é caracterizada pela perda da capacidade funcional dos rins, a qual pode levar a complicações e morte prematura. Embora o Ministério da Saúde disponibilize dados de óbitos por IR municipal, desconhece-se o padrão de distribuição espacial desta doença. Isto é essencial para apoiar os estados na definição de políticas públicas de saúde. Este trabalho caracteriza a distribuição espaço-temporal da mortalidade por IR nos municípios do estado de São Paulo de 2008 a 2020. No departamento de informática do Sistema Único de Saúde, obteve-se o número de óbitos por IR em cada município paulista, de 2008 a 2020. Estimou-se a mortalidade por IR dividindo o número de óbitos no município pelo seu número de habitantes, multiplicado por 10.000. Técnicas de estatística espacial foram usadas na detecção de agrupamento espacial, observando-se que o padrão de distribuição da mortalidade por IR no estado não é aleatório. Há uma tendência crescente no número de óbitos por IR nos municípios de 2008 a 2020, mas isto não tem associação com o gênero, ainda que ocorra maior número de óbitos por IR entre os homens comparado às

Recebido em 24/03/2023

Aceito para publicação em: 26/07/2023.

mulheres. Verificou-se que a faixa etária acima de 59 anos é a de maior risco de óbitos por IR, sendo as regiões mais críticas aquelas situadas à oeste do estado, sobretudo, em São José do Rio Preto. Essas descobertas ressaltam a importância de uma análise espacial e temporal da distribuição da mortalidade por IR, subsidiando o planejamento e a alocação de recursos de saúde para mitigar os impactos dessa doença nos municípios brasileiros.

Palavras-chave: Mapeamento de óbitos. Estatística espacial. Geoprocessamento.

ABSTRACT

Renal failure (RF) is characterized by the loss of functional capacity of the kidneys, which can lead to complications and premature death. Although the Brazilian Ministry of Health provides data on deaths to RF at a municipal level, the spatial distribution pattern of this disease is unknown, which is essential for public health policies. This work characterizes the space-time distribution of RF mortality in the municipalities of São Paulo State from 2008 to 2020. The number of deaths to RF in each municipality of the state was collected from the information technology department of the Unified Health System for the period studied. RF mortality was estimated by dividing the number of deaths in the municipality by its number of inhabitants, multiplied by 10,000. The spatial statistical techniques were used to detect spatial clustering, noting that the distribution pattern of RF mortality in the state is not random. The number of deaths to RF showed a growing trend in the São Paulo municipalities from 2008 to 2020. The trend did not show association to gender, however, the number of deaths to RF is higher for men than for women. The group above 59 years of age has the highest risk of death to RF, with the most critical regions located in the western part of the state, especially in municipality of São José do Rio Preto. These findings highlight the importance of a spatial and temporal analysis of the distribution of RF mortality, supporting the planning and allocation of health resources to mitigate the impacts of this disease in Brazilian municipalities.

Keywords: Death mapping. Spatial statistics. Geoprocessing.

INTRODUÇÃO

A doença renal é uma condição de saúde que afeta uma parcela significativa da população, com uma prevalência estimada entre 10% e 13% (AMMIRATI, 2020). As principais complicações associadas à doença renal são a anemia, acidose metabólica, desnutrição, alterações no metabolismo de cálcio e fósforo, alterações no sistema cardiovascular e a perda total da função renal, o que caracteriza o estágio mais avançado da doença, conhecido como insuficiência renal (IR) (BASTOS et al., 2020).

A IR pode se manifestar de duas formas: aguda, com uma perda rápida e súbita da função renal, e crônica, em que a perda da capacidade funcional dos rins ocorre de maneira lenta e progressiva, sendo irreversível (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018; AMMIRATI, 2020). Esta doença é considerada um problema de saúde pública relevante, correlacionada ao envelhecimento da população e ao aumento da incidência de doenças crônicas (FUNG; TAMURA, 2016; AMMIRATI, 2020). No estágio avançado da IR, os rins perdem completamente a capacidade de filtrar resíduos e eliminar o excesso de líquido do organismo (GAITONDE et al., 2017), o que pode resultar em complicações graves, como doenças cardiovasculares, impactos na qualidade de vida e até mesmo morte prematura (HILL et al., 2016).

A mortalidade por IR é uma das maiores do mundo (KOVESDY, 2022), sendo responsável por quase 60% das mortes e 45,9% da carga global de doenças em 2005 (ROMÃO JUNIOR, 2004; WHO, 2008). Estima-se que esses números aumentem para 73% dos óbitos e 60% da carga de doenças crônicas até o ano de 2020 (ROMÃO JUNIOR, 2004; WHO, 2008). É importante ressaltar que mesmo com avanços no diagnóstico e no uso de técnicas dialíticas adequadas, a mortalidade associada à IR ainda é alta, principalmente em decorrência de complicações como sepse e falência de múltiplos órgãos (OLIVEIRA et al., 2009).

Além de ser essencial para evitar a evolução da doença, o diagnóstico precoce é importante para identificação de possível risco de outras doenças associadas (PEREIRA, 2000; MARINHO et al., 2017).

Entretanto, a detecção precoce da IR ainda é um aspecto falho na maioria dos serviços de saúde, inclusive, de países desenvolvidos. Em consequência do diagnóstico tardio, aumenta-se o risco de mortalidade e outros fatores como polifarmácia, manejo inadequado da doença mineral óssea, desnutrição, complicações relacionadas ao uso de acesso vascular temporário, maior tempo de internação hospitalar, redução do acesso ao transplante renal preemptivo e, consequentemente, aumento dos custos com serviços de saúde (STACK, 2003).

Apesar de existirem alguns estudos ecológicos sobre incidência e mortalidade por IR no Brasil, até o momento, não se sabe a respeito do padrão de distribuição espaço-temporal da mortalidade causada por IR a nível municipal. Fato este que persiste para os 645 municípios do maior estado populacional brasileiro, e suas mesorregiões, o estado de São Paulo. Estudos que demonstrem a distribuição da mortalidade por insuficiência renal a nível municipal são de relevância, pois podem auxiliar estratégias e projetos de políticas públicas de prevenção e promoção à saúde, além de proporcionarem melhor direcionamento de gastos em saúde. Um estudo desta natureza é necessário particularmente no estado de São Paulo que possui a maior população brasileira, e estimada em aproximadamente 46 milhões de pessoas (IBGE, 2022).

Neste sentido, este trabalho caracteriza espaço-temporalmente a mortalidade por insuficiência renal nos 645 municípios do estado de São Paulo de 2008 a 2020. As questões respondidas neste trabalho são: “Qual o padrão de distribuição espacial da mortalidade por insuficiência renal nos últimos 13 anos (2008 a 2020) no estado de São Paulo?”; “Os valores de mortalidade por insuficiência renal nos municípios estão correlacionados no espaço, isto é, o que ocorre em um município, ocorre também nos municípios vizinhos?”; “Existe uma tendência crescente, decrescente ou constante na distribuição do número de óbitos IR no estado entre 2008 e 2020?”. “As características individuais, como gênero e idade, interferem na ocorrência do número de óbitos por insuficiência renal no estado?”. Tais achados constituem um diagnóstico espaço-temporal da mortalidade por insuficiência renal a nível municipal no estado, evidenciando às áreas mais problemáticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico, retrospectivo, com análise de dados disponibilizados como domínio público pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), via plataforma TABNET. Os dados absolutos levantados junto ao DATASUS referem-se ao número de óbitos causado por insuficiência renal nos municípios do estado de São Paulo, de 2008 a 2020, sendo 2020 o último ano de dados disponível, até o momento. A partir desses dados, fez-se um estudo analítico descritivo da distribuição espaço-temporal da mortalidade por insuficiência renal nos municípios do estado no período de 13 anos (2008 a 2020). O conjunto amostral para o número de mortes por IR contempla conjuntamente, lista Causa - CID-BR-10, os casos de insuficiência renal aguda (N17), insuficiência renal crônica (N18) e insuficiência renal não especificada (N19), no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2020 por município. Este número representa o local de residência do paciente, para que se possa comparar uma localidade geográfica com outra (municípios, no caso). A mortalidade por insuficiência renal é, portanto, uma taxa, e foi calculada pela divisão do número de óbitos no município em relação ao seu número de habitantes, multiplicado por 10.000. Lê-se a mortalidade como x casos a cada 10.000 habitantes. A mortalidade foi estimada anualmente por município, usando os dados do censo demográfico de 2010 do IBGE.

Os municípios constituem a unidade mínima de análise. Junto ao IBGE, obteve-se a base cartográfica do limite dos 645 municípios do estado de São Paulo, assim como, de suas 15 mesorregiões, na escala 1:250.000. Tais dados foram generalizados para a escala 1:4.000.000 no *software* de Sistema de Informação Geográfica, o ArcGIS Pro. Os dados anuais do número de óbitos por IR e sua mortalidade foram inseridos na base cartográfica de municípios, para que as análises espaciais fossem realizadas no ArcGIS Pro.

A detecção e análise do padrão de agrupamento espacial da mortalidade por insuficiência renal entre os municípios paulistas no período de interesse foi investigada por diferentes técnicas de análise espacial complementares. Utilizou-se técnicas de análise espacial global, como a função K de Ripley (RIPLEY, 2004) e o índice Global de Moran (GOODCHILD, 1986), bem como de análise espacial local,

como a construção da superfície de densidade Kernel (SILVERMAN, 1998), índice Local de Moran (GOODCHILD, 1986) e estatística de Getis-Ord G_i^* (GETIS; ORD, 1992). O método de análise global com o índice Global de Moran é importante para fornecer um único valor como medida da associação espacial para todo o conjunto de dados (ex.: mortalidade por insuficiência renal nos municípios do estado). Os métodos de escala local são necessários para testar hipóteses de que os agrupamentos espaciais não são aleatórios (DELMELLE, 2009). O Índice Local de Moran (LISA, na sigla em inglês), é uma ferramenta estatística utilizada para detectar autocorrelação espacial local. Em outras palavras, ele é usado para avaliar se a similaridade entre as observações aumenta quando elas estão mais próximas uma da outra (GOODCHILD, 1986).

A função K é uma técnica de análise espacial global que determina se o padrão de distribuição de pontos, ou os atributos (ex.: óbitos por IR ou mortalidade por IR) associados a eles, é aleatório, regular ou agrupado ao nível de confiança de 95%, bem como a extensão do agrupamento em diferentes escalas (DELMELLE, 2009). O gráfico da função K apresenta no eixo horizontal os valores das distâncias (em km), e no eixo vertical os valores da função K calculados para cada distância associada: “para cada valor de h, os valores de K 5% mais altos e 5% mais baixos para esses padrões aleatórios formam os envelopes de significância superior e inferior sob a hipótese nula de completa aleatoriedade espacial” (DELMELLE, 2009). O padrão será agrupado quando o gráfico da função K estiver acima da linha do envelope de confiança superior de 5%; o padrão será disperso se a função K estiver abaixo da linha do envelope de confiança inferior de 5%; e o padrão será aleatório se o gráfico da função K se posicionar entre essas linhas, superior e inferior.

Pela análise do gráfico da função K é possível visualizar para quais distâncias lineares (diferentes escalas) o conjunto de amostras (ex.: sede de municípios), ou o atributo de interesse associado a essas amostras (ex.: número de óbitos ou mortalidade por IR), apresenta distribuição espacial regular, aleatória ou agrupada. Quando se computa a função K usando o atributo da feição (ex.: número de óbitos ou mortalidade por IR), tem-se uma função K ponderada (DELMELLE, 2009). A função K, todavia, não permite identificar a localização geográfica dos locais de agrupamento (dos *clusters*) formados. Para este caso, uma alternativa é a construção de uma superfície com o estimador de densidade Kernel, a qual irá indicar visualmente a densidade da variável de interesse e os agrupamentos gerados. Uma entrada importante desse estimador de densidade Kernel é indicar o raio de alcance para a análise do agrupamento e, neste caso, os resultados da função K auxiliam a determinar este valor. O cálculo da superfície de densidade Kernel é realizado por uma função, chamada função de Kernel, e esta pode ser de vários tipos. Uma das mais utilizadas é a função quártica, porque atribui mais peso para os locais mais próximos entre si que para os mais distantes, porém adotando um decréscimo gradual, o que visualmente resulta em uma superfície contínua e não discreta (DELMELLE, 2009).

A análise que utiliza o índice global de Moran mensura a autocorrelação espacial baseada na localização das feições (ex.: limites ou centroides de municípios) e no valor dos seus atributos (ex.: mortalidade por insuficiência renal), fornecendo um valor único como medida da associação espacial para todo o conjunto de dados (DELMELLE, 2009). Isto possibilita uma caracterização geral da região quanto à taxa da doença em estudo; se esta ocorre de modo agrupado, aleatório ou disperso na área avaliada. No entanto, para avaliar se existem áreas (ex.: municípios) que se aglomeram (*clusters*) em função da variável em análise (ex.: mortalidade por insuficiência renal), ou que sejam significativamente divergentes de seus vizinhos (*outliers*), utiliza-se do Indicador de Associação Espacial Local de Moran. O princípio desta técnica requer a definição de uma matriz de vizinhança espacial. Para cada área (ex.: município), determina-se um valor de índice local de Moran, um *z-score*, um valor de p e um código que representa o tipo de *cluster* que ocorre na área (DELMELLE, 2009). Os resultados do *z-score* e do p-valor são medidas de significância estatística dos valores de índice calculados ao nível de confiança de 95%, e usadas para se aceitar ou rejeitar a hipótese nula (o padrão é aleatório). *Z-scores* (escores z) são desvios-padrão da média (DELMELLE, 2009). Um *z-score* de +3,0 indica que o desvio-padrão é de 3,0, por exemplo. Tanto os escores z quanto os valores p estão associados à distribuição normal. A partir do código que representa o tipo de *cluster* que ocorre na área, gera-se o denominado LISA Map que permite a identificação de agrupamentos espaciais de valores altos (*hot spot*) e baixos (*cold spot*), bem como valores *outliers* (CÂMARA et al. 2004; DELMELLE, 2009). Um índice local de Moran positivo

indica que uma feição tem feições vizinhas com valores de atributo igualmente altos ou baixos, caracterizando que essa feição faz parte de um cluster. Um valor negativo para o índice local de Moran indica que uma feição tem feições vizinhas com valores diferentes, caracterizando que essa feição (ex.: município) é um *outlier* (DELMELLE, 2009).

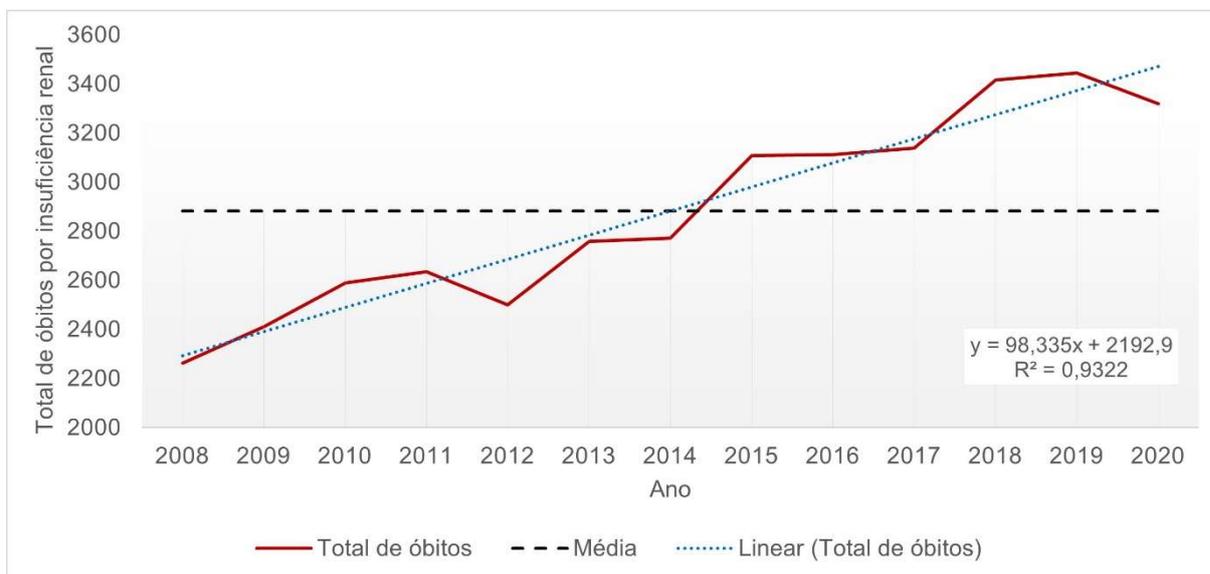
Para se identificar agrupamentos de valores altos, ou valores baixos, em diferentes níveis de confiança (a 90%, 95% e 99%), utiliza-se da estatística de Getis-Ord G_i^* (GETIS; ORD, 1992). Na estatística de Getis-Ord G_i^* direcionada à análise local, para cada feição (ex.: município), calcula-se um índice, um z-score, um valor de p. Para escores z positivos e significativos (valor de $p < 0,05$), quanto maior for o escore z mais intenso é o agrupamento de valores altos (*hot spot*). Para escores z negativos e significativos ($p < 0,05$), quanto menor for o escore z, mais intenso é o agrupamento de valores baixos (*cold spot*) (GETIS; ORD, 1992). Assim, é possível apontar os aglomerados de municípios com problemas quanto à mortalidade por insuficiência renal para diferentes níveis de confiança. Estudos podem ser direcionados nessas áreas com uma dinâmica espacial própria em função do nível de confiança do agrupamento gerado e ações públicas de saúde executadas. Ressalta-se que a análise de Getis-Ord G_i^* , por utilizar diferentes níveis de confiança, adiciona uma medida de certeza à análise, indicando o grau de confiabilidade dos clusters identificados. Juntamente com o mapa LISA, essa abordagem oferece uma visão mais completa da distribuição da variável de interesse (ex.: mortalidade por IR), revelando padrões espaciais significativos e mudanças ao longo do tempo, auxiliando na tomada de decisões.

Quanto à análise se há diferença da mortalidade por insuficiência renal entre as faixas etárias, ou em função do gênero, ou longo dos anos (período de 2008 a 2020), testes de estatística paramétrica ou não paramétrica foram aplicados (VOLPATO; BARRETO, 2016), de acordo com a distribuição de probabilidade dos dados. Inicialmente, avaliou-se pelo teste de Kolmogorov-Smirnov se o conjunto de dados segue uma distribuição normal ou qualquer outra distribuição teórica específica. Em seguida, diferentes testes estatísticos foram aplicados, quais sejam teste de Friedman e de Mann-Whitney. O teste de Friedman é um teste não paramétrico usado para análises de variações entre grupos dependentes quando a suposição de normalidade não é satisfeita. Esse teste avalia as diferenças entre três ou mais grupos pareados ou medições repetidas, sendo, portanto, uma alternativa não paramétrica à análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) (VOLPATO; BARRETO, 2016). Assim, pelo teste de Friedman é possível identificar se existem diferenças estatísticas entre os grupos testados. O teste U de Mann-Whitney é outro método não paramétrico, mas que avalia se duas amostras independentes provêm de populações com medianas iguais. Este teste se baseia na comparação dos postos das observações em vez dos próprios dados, tornando-o útil quando as suposições de normalidade não são atendidas. O objetivo do teste U de Mann-Whitney é, portanto, determinar se existe uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas das duas amostras independentes (VOLPATO; BARRETO, 2016). A partir do conjunto de análises espaciais e estatísticas mencionados anteriormente foi possível identificar o padrão de distribuição da mortalidade por insuficiência renal nos municípios, e sua tendência de distribuição ao longo do tempo, assim como se a mortalidade por insuficiência renal é prevalente em relação ao gênero ou faixa etária.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apesar da inexistência de um mapeamento a nível municipal da distribuição espaço-temporal da mortalidade por IR, informações gerais sobre esta condição são conhecidas no estado de São Paulo. De acordo com o Plano Estadual de Saúde (2020-2023), a insuficiência renal foi a 23ª causa de internação pelo SUS no estado de São Paulo em 2018, e a 26ª causa de óbito em 2017 (SÃO PAULO, 2019). No período de janeiro de 2008 a dezembro de 2020, o DATASUS contabilizou 37.456 (média = $2881,23 \pm 381,08$) óbitos por insuficiência renal nos municípios paulistas, e observou-se que a tendência de distribuição destes casos anuais é crescente e descrita por uma regressão linear ($R^2 = 93,22\%$) (Figura 1).

Figura 1 – Total de óbitos por insuficiência renal no estado de São Paulo entre 2008 e 2020, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022)



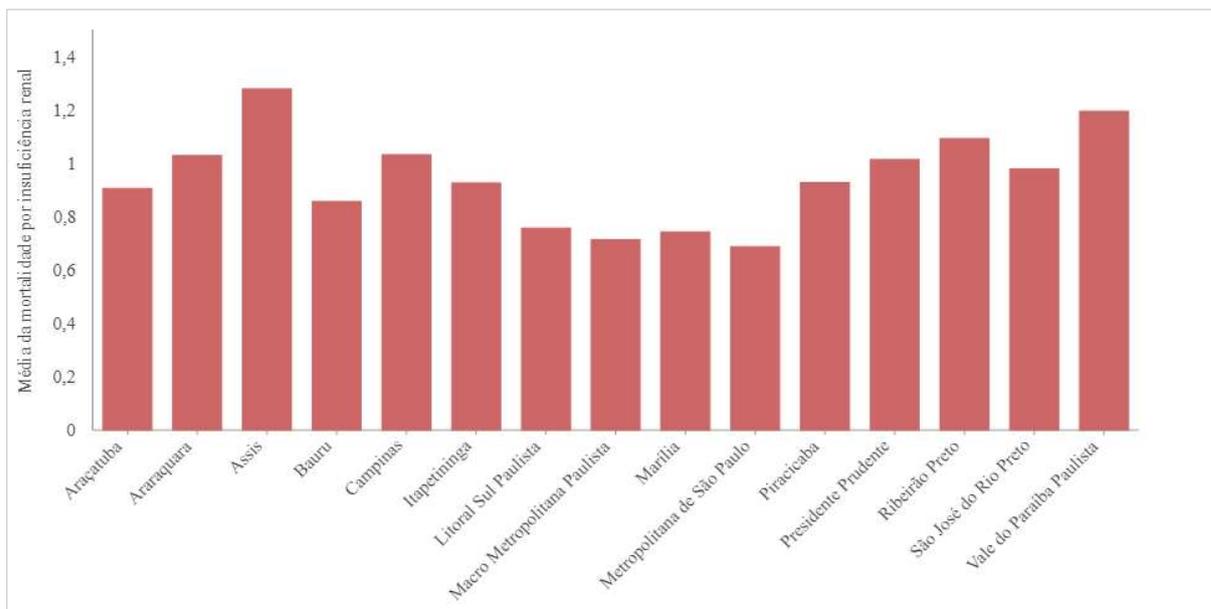
Fonte: Autores.

Nota-se que até 2014, o número de óbitos por IR é abaixo da média do período, permanecendo acima da média desde então. No intervalo temporal de 13 anos, o total de óbitos passou de 2.262, em 2008, para 3.318, em 2020, representando um aumento nos municípios em 47%, aproximadamente. Ressalta-se que, também, entre 2000 e 2009 ocorreu um crescimento numérico expressivo nas admissões hospitalares e falecimentos resultantes de insuficiência renal crônica no Estado de São Paulo, segundo um estudo da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (LOUVISON et al. 2011). Este mesmo estudo afirma que foi registrado um aumento na mortalidade em certos Departamentos Regionais de Saúde (DRS), sugerindo uma possível alteração no perfil dos pacientes internados ou desafios no tratamento do indivíduo com insuficiência renal crônica. No ano de 2017, o coeficiente de mortalidade geral no Estado de São Paulo foi de 6,7 óbitos/mil habitantes, ultrapassando a média nacional que foi de 6,3 óbitos/mil habitantes (SÃO PAULO, 2019). A maior mortalidade no estado e o perfil das causas de morte estão em consonância com o gradativo envelhecimento da população paulista e a consequente transição epidemiológica, que leva ao predomínio de doenças crônicas e degenerativas (SÃO PAULO, 2019).

A média de mortalidade por insuficiência renal (Figura 2) é maior para algumas das mesorregiões do Estado de São Paulo, como em Assis (em 1º) e no Vale do Paraíba Paulista (em 2º), comparada a outras mesorregiões, como na Metropolitana de São Paulo (15º lugar). Isto denota a importância de se mapear espaço-temporalmente a mortalidade e não os dados absolutos, pois se tem um desbalanço populacional considerável entre os municípios paulistas, o que prejudica a comparação de uma localidade com outra, se não utilizados dados relativos (ex.: a taxa).

O teste não paramétrico de Friedman [$X^2(13) = 675,792$; p-valor < 0,0001] mostrou que há efeito do fator tempo na mortalidade anual por insuficiência renal nos municípios. No teste de comparações múltiplas, comprova-se que os pares de taxas (ex.: mortalidade em 2008 *versus* mortalidade em 2020) são diferentes entre si para vários anos, corroborando a distribuição deste fenômeno mostrado na Figura 2. Os dados de mortalidade por insuficiência renal não seguem uma distribuição de probabilidade normal, ao nível de confiança de 95%, segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov (p-valor < 0,05), entre 2008 e 2020.

Figura 2 – Média da mortalidade por insuficiência renal nos municípios agrupada por mesorregião do estado de São Paulo de 2008 a 2020. A mortalidade representa 1 óbito a cada 10.000 pessoas

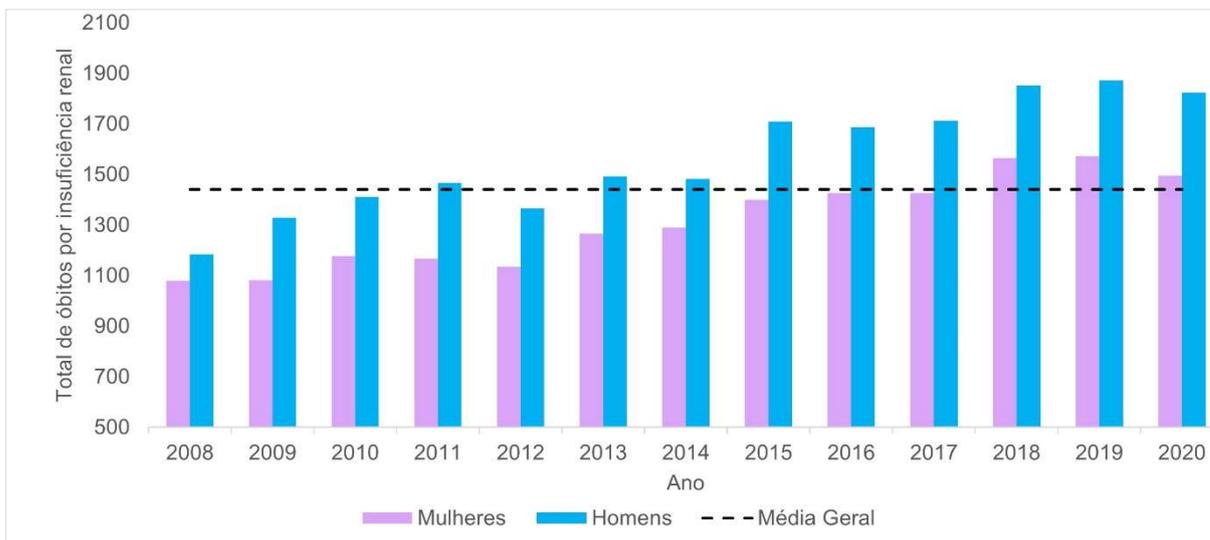


Fonte: Autores.

Constatou-se que o gênero não é uma característica individual que afeta o número de mortalidade por insuficiência renal no estado de São Paulo. Entre 2008 e 2020, o número de mortes por insuficiência renal em indivíduos do gênero masculino ($\chi = 33,14 \pm 140,37$) não foi significativamente diferente comparado ao gênero feminino ($\chi = 28,27 \pm 125,31$), segundo o teste de Mann-Whitney ($Z = 174750,50$; $p = 0,074$). Isto demonstra que a doença tem acometido homens e mulheres na mesma proporção. Todavia, a mortalidade entre os homens é superior à registrada entre as mulheres, inclusive superior à média geral do período (2008 e 2020) (Figura 3), mesmo sendo a população feminina maior que a população masculina no estado (IBGE, 2022). A proporção entre mulheres e homens no estado de São Paulo é de 51,2% e 48,8%, respectivamente, segundo o censo demográfico de 2020 (IBGE, 2022). Estes resultados corroboram dados de Carrero et al. (2018), que indicam maior mortalidade em homens em todos os níveis de doença renal pré-diálise, mas mortalidade semelhante entre os sexos em indivíduos em estágio de terapia renal substitutiva.

Estudos indicam maior prevalência mundial de doença renal crônica em mulheres (CARRERO et al., 2018; BRAR; MARKELL, 2019), sendo que alguns países como França, Tailândia, Portugal e Turquia, a prevalência entre as mulheres é duas vezes maior do que entre os homens (CARRERO et al., 2018). Apesar disso, alguns países como Japão e Cingapura apresentam resultados opostos (CARRERO et al., 2018). Apesar da maior prevalência em mulheres, tem sido relatado um risco 50% maior de progressão para terapia renal substitutiva em homens em todos os estágios da doença renal (MINUTOLO et al., 2020). Este fato pode estar relacionado a fatores não biológicos, como o acesso a cuidados de saúde e preferência pessoal ou fatores biológicos que desencadeiam menor taxa de filtração glomerular (CARRERO et al., 2018). A redução mais acentuada da taxa de filtração glomerular observada em homens pode estar relacionada a diferenças específicas do sexo, como níveis mais altos de proteinúria (MINUTOLO et al., 2020), efeitos diretos dos esteróides sexuais no rim, diferenças do metabolismo do óxido de nitrogênio e estresse oxidativo (CARRERO et al., 2018).

Figura 3 – Total de óbitos por insuficiência renal entre homens e mulheres no estado de São Paulo de 2008 a 2020, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022)



Fonte: Autores.

Quanto à faixa etária, o teste de Kruskal-Wallis mostrou ($X^2(2) = 220,11$; $p < 0,001$) que há efeito da idade sobre a mortalidade por insuficiência renal no estado de São Paulo. Ao nível de confiança de 95%, o teste de comparações múltiplas revela que a faixa etária acima de 59 anos de idade ($\chi = 48,37 \pm 212,31$) concentra o maior número de mortalidade comparada às demais faixas analisadas, quais sejam: de 1 a 19 anos ($\chi = 2,04 \pm 3,89$); e de 20 a 59 anos ($\chi = 13,22 \pm 51,49$). A mortalidade entre os idosos corresponde a 82% do total de casos registrados entre 2008 e 2020, permanecendo acima da média (todas as faixas etárias) e demonstrando que essa característica individual é um fator importante no estudo da doença (Figura 4).

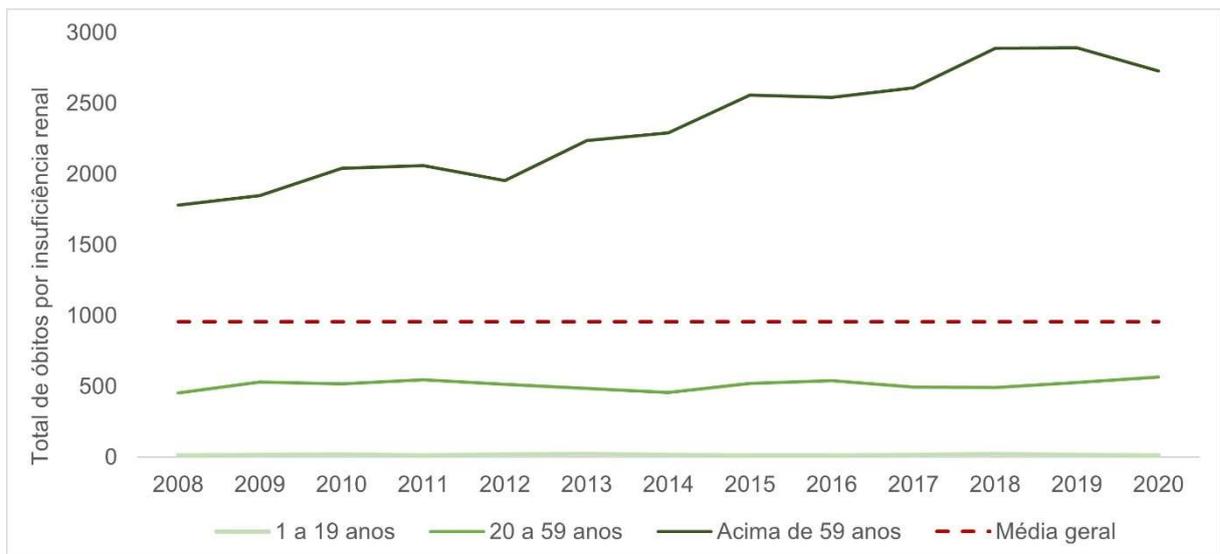
A partir dos 30 anos de idade, os rins iniciam modificações morfofuncionais relacionadas ao processo normal de envelhecimento, entretanto, estas modificações não devem ser consideradas equivalentes à doença (GLASSOCK; DENIC; RULE, 2017). A doença renal crônica e a sua progressão para insuficiência renal são comuns entre os idosos (ELLIOTT et al., 2013), sendo que esta aumenta em indivíduos com mais de 59 anos de idade (HEMMELGARN et al., 2012). Desta forma, o risco absoluto de mortalidade é maior em idosos (ELLIOTT et al., 2013), conforme observado no presente estudo.

Para verificar se a mortalidade por insuficiência renal apresenta padrão agrupado, aleatório ou disperso nos municípios do estado de São Paulo, determinou-se o índice global de Moran (Tabela 1) para cada ano. Constata-se que a mortalidade por insuficiência renal se apresenta com autocorrelação espacial ao nível de confiança de 95%. Em seguida, aplicou-se a função K de Ripley para verificar a distância linear a partir da qual ocorre essa associação espacial em cada ano. Ressalta-se que, no estudo de caso, utilizou-se a função K ponderada pela mortalidade por insuficiência renal (Figura 5a) e a função K sem ponderação (número de casos de mortalidade) (Figura 5b). Executar a função K nos pontos (ex.: sedes municipais) sem um peso é importante para se obter uma linha de base que indica quanto agrupamento está associado apenas às localizações geográficas. Esta linha de base foi, então, comparada com os resultados ponderados para se analisar a influência do peso (ex.: mortalidade) (DELMELLE, 2009).

A função K possibilita medir a intensidade de agrupamento, dispersão ou aleatoriedade dos eventos (ex.: mortalidade por insuficiência renal) dentro de uma área de interesse (ex.: estado de São Paulo). Essa medida ocorre pela comparação da distribuição real dos eventos (ex.: mortalidade por insuficiência renal) com uma distribuição aleatória esperada. A função K fornece uma curva

(representada pela linha vermelha na Figura 6) que representa a diferença entre essas duas distribuições. Se a curva estiver abaixo da linha de referência da distribuição aleatória (linhas tracejadas na cor cinza na Figura 6), significa que a mortalidade por insuficiência renal está mais dispersa do que o esperado ao acaso, ao nível de confiança de 95%. Se a curva estiver acima da linha de referência, indica que os eventos estão mais agrupados do que o esperado ao acaso. Se a curva estiver próxima da linha de referência, sugere uma distribuição espacial aleatória (DELMELLE, 2009). Os resultados da função k de Ripley, a qual foi executada no *software* de SIG ArcGIS Desktop 10.5, evidenciam que há agrupamento entre os municípios do estado de São Paulo para a mortalidade por insuficiência renal, e isto ocorre para uma distância inicial de 20 km. Nota-se pela Figura 6 que a distância observada (linha vermelha) está acima do envelope de confiança superior (linha tracejada na cor cinza), caracterizando, assim, que o agrupamento gerado não é fruto de um processo aleatório. A análise da função K foi conduzida para os 13 anos (2008 a 2020), e ano a ano o padrão de agrupamento foi observado. A Figura 6 exemplifica o gráfico da função K no ano de 2020.

Figura 4 – Total de óbitos por insuficiência renal em diferentes faixas etárias (1 a 19 anos, 20 a 59 anos e acima de 59 anos de idade) no estado de São Paulo entre 2008 e 2020, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022)



Fonte: Autores.

Tabela 1 – Caracterização da autocorrelação espacial da mortalidade por insuficiência renal nos municípios do estado de São Paulo registrada de 2008 a 2020, segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022)

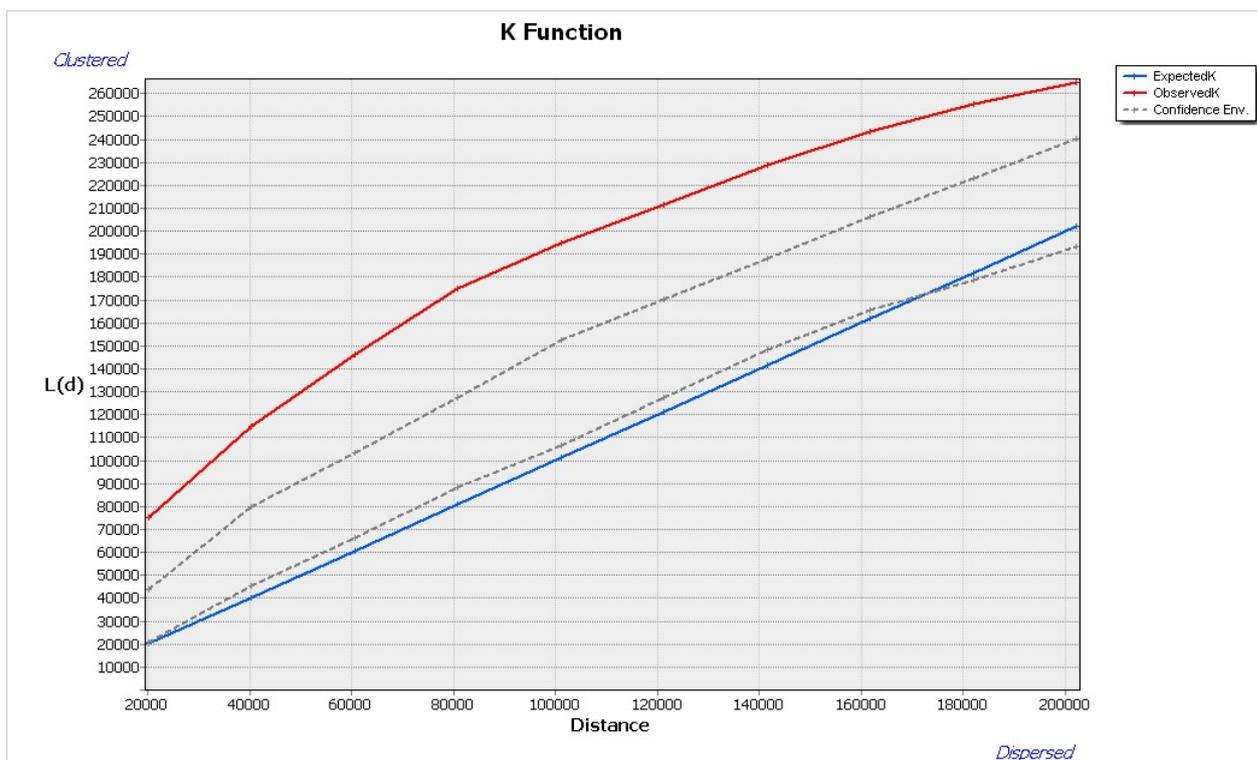
| Ano | Índice de Moran | Z-score | p-valor* | Interpretação |
|------|-----------------|---------|----------|---------------|
| 2008 | 0,176 | 9,905 | <0,001 | Agrupado |
| 2009 | 0,205 | 10,995 | <0,001 | Agrupado |
| 2010 | 0,238 | 13,167 | <0,001 | Agrupado |
| 2011 | 0,186 | 10,717 | <0,001 | Agrupado |
| 2012 | 0,104 | 5,901 | <0,001 | Agrupado |
| 2013 | 0,132 | 7,454 | <0,001 | Agrupado |

| | | | | |
|------|-------|--------|--------|----------|
| 2014 | 0,110 | 6,252 | <0,001 | Agrupado |
| 2015 | 0,127 | 7,539 | <0,001 | Agrupado |
| 2016 | 0,146 | 8,714 | <0,001 | Agrupado |
| 2017 | 0,116 | 7,206 | <0,001 | Agrupado |
| 2018 | 0,218 | 13,337 | <0,001 | Agrupado |
| 2019 | 0,189 | 11,527 | <0,001 | Agrupado |
| 2020 | 0,165 | 10,436 | <0,001 | Agrupado |

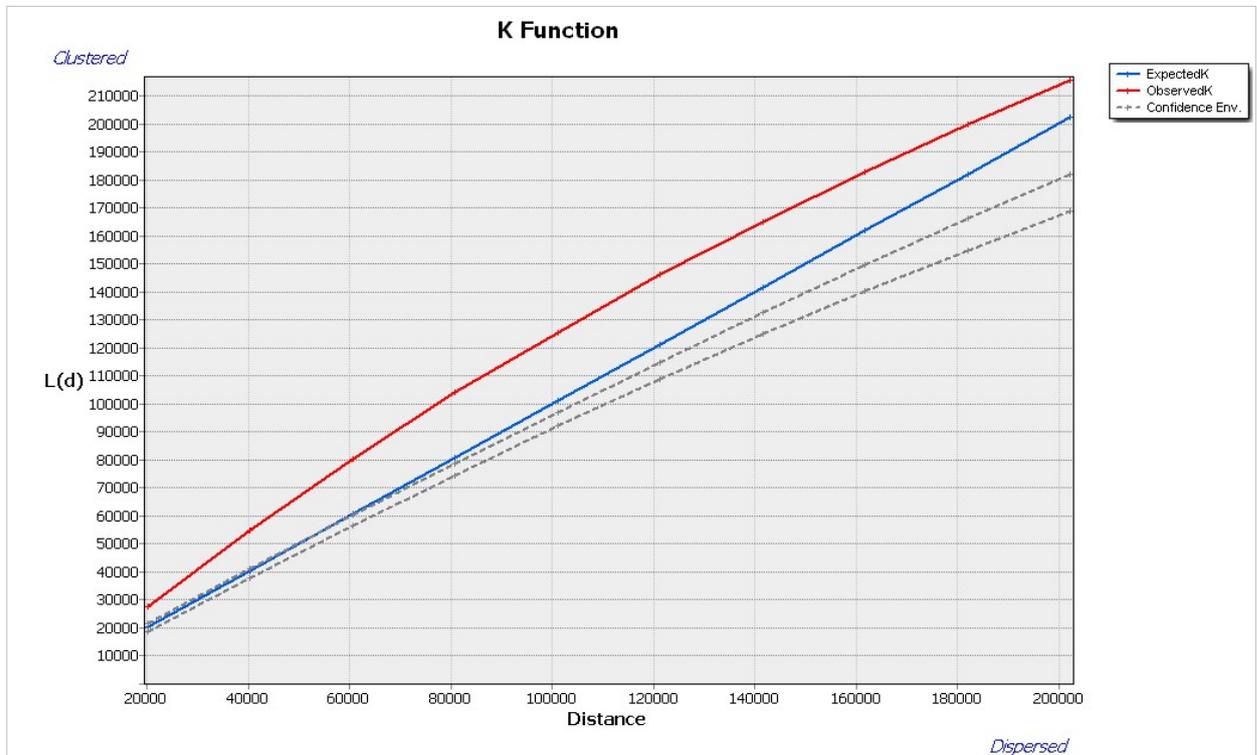
* quando o p-valor é menor que 0,05, rejeita-se a hipótese nula de que a distribuição espacial da mortalidade por insuficiência renal nos municípios do estado de São Paulo é decorrente de um processo aleatório.

Fonte: Autores.

Figura 5 – Gráfico da função K de Ripley para a detecção de agrupamento espacial dos municípios do estado de São Paulo em diferentes escalas: ponderada pela mortalidade por insuficiência renal em 2020 (Figura 5a) e sem ponderação (Figura 5b). No eixo horizontal os valores das distâncias são expressos em quilômetros



(a)

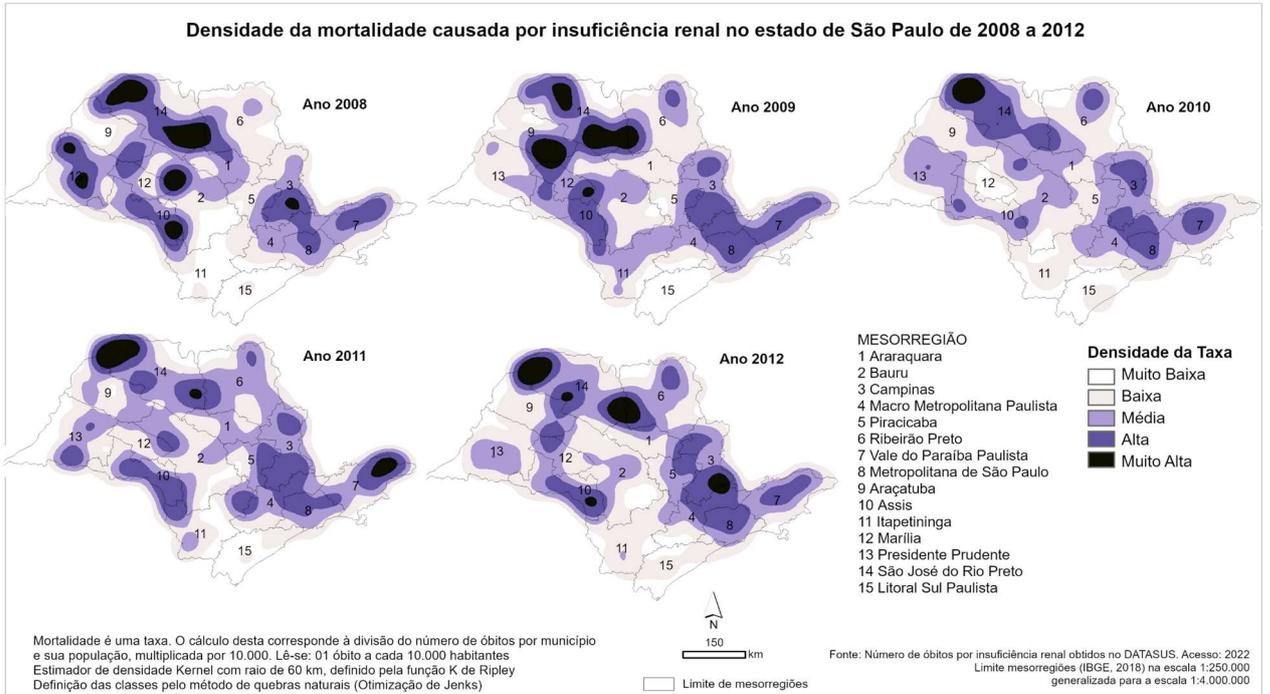


(b)

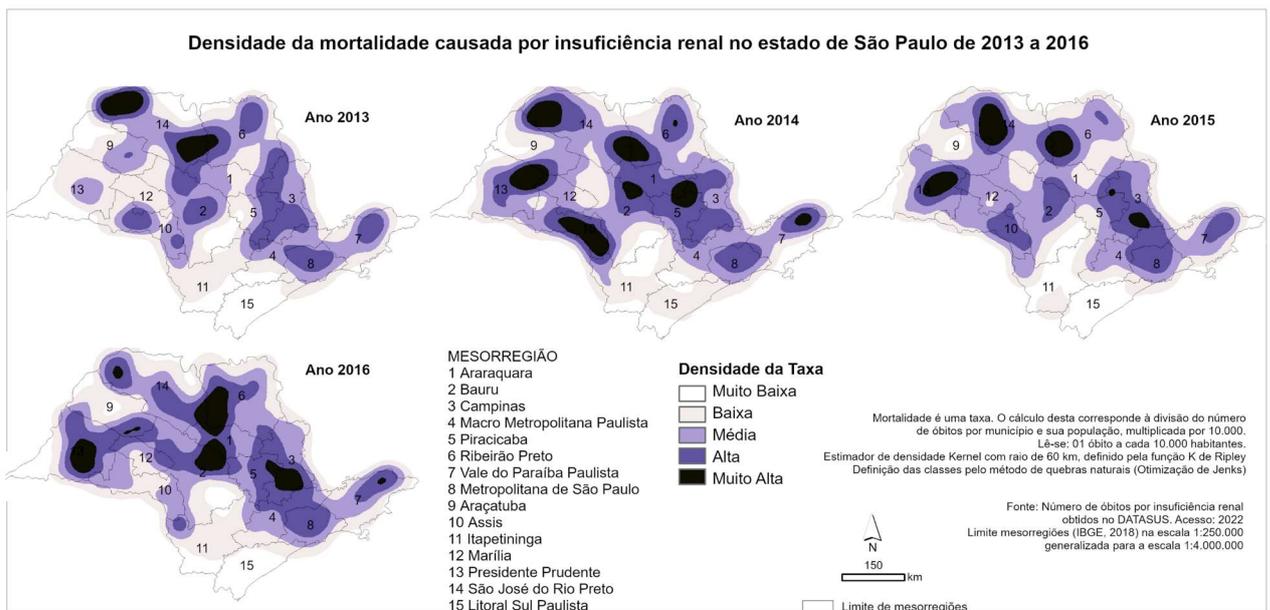
Fonte: Autores.

Os resultados da função K foram utilizados para se definir o raio de busca a ser empregado na construção da superfície de densidade da mortalidade por insuficiência renal (Figura 6), assim como no cálculo do LISA (Figura 7) e de aglomerados de altas e baixa mortalidade por insuficiência renal de 2008 a 2020 no estado de São Paulo (Figura 8). O valor do raio influencia na formação dos agrupamentos espaciais, sendo que valores baixos atuam para formar muitos picos de agrupamentos, e não retratam a associação espacial que pode ocorrer entre as áreas, e valores altos contribuem para formar poucos picos de agrupamentos, suavizando a distribuição do fenômeno em análise (DELMELLE, 2009). Os picos denotam regiões de forte concentração de eventos. Definiu-se o raio de 60 km, conforme informação obtida no gráfico da função k (Figura 5), para a geração da superfície de densidade de Kernel da mortalidade por insuficiência renal no período de 2008 a 2020 (Figura 6). Nota-se que a distribuição temporal dessa taxa no estado não é homogênea, mas que ocorrem agrupamentos espaciais em determinadas regiões, corroborando os achados trazidos pela análise da função K. Destaca-se que o mapa de densidade de Kernel (Figura 6) foi elaborado com o emprego do kernel quártica. Esta função atribui mais peso para os locais mais próximos entre si comparado aos mais distantes, porém adotando um decrescimento gradual, o que visualmente resulta em uma superfície contínua e não discreta (DELMELLE, 2009). Como o estudo de caso utiliza mortalidade por insuficiência renal, esta atua com uma ponderação, resultando na construção de uma superfície de Kernel ponderada.

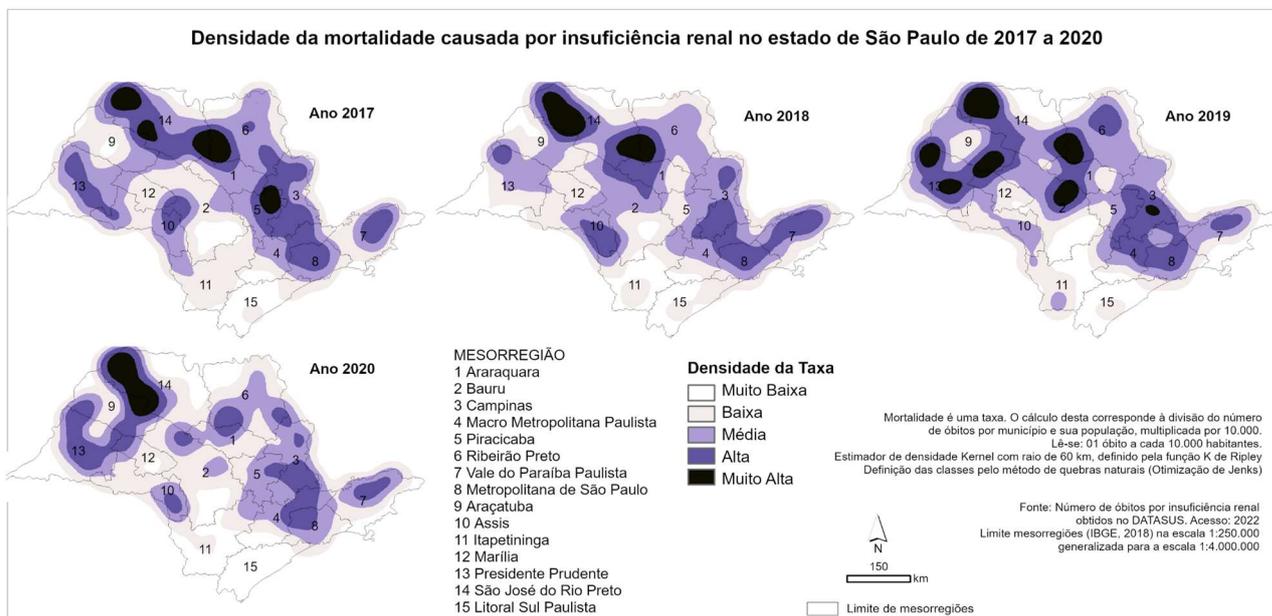
Figura 6 – Estimador de densidade Kernel da mortalidade por insuficiência renal entre 2008 e 2020 no estado de São Paulo



(a)



(b)

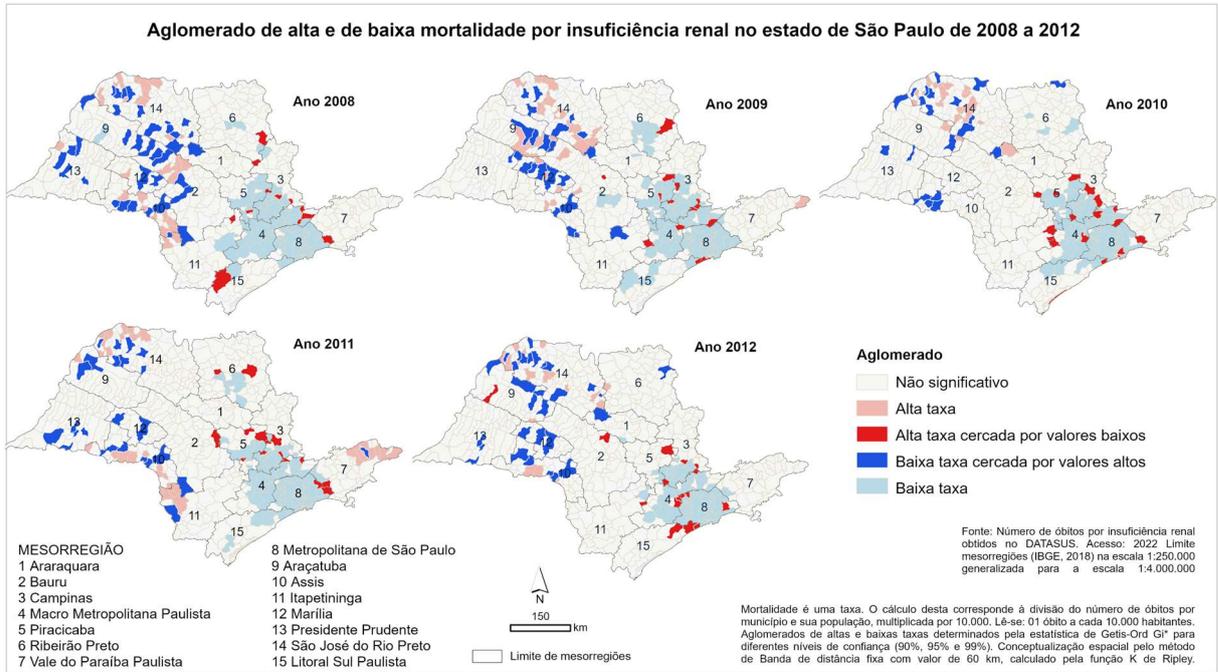


Ao analisar a distribuição temporal da mortalidade por insuficiência renal no estado de São Paulo constata-se que a mesorregião de São José do Rio Preto (número 14, na Figura 6) manteve densidade muito alta no período de 13 anos de dados (2008 a 2020). Esta mesorregião é constituída por 109 municípios, que apresentam similaridades socioeconômicas em uma área de 29.394,7 km², com uma população de 1.569.220 habitantes (IBGE, 2022).

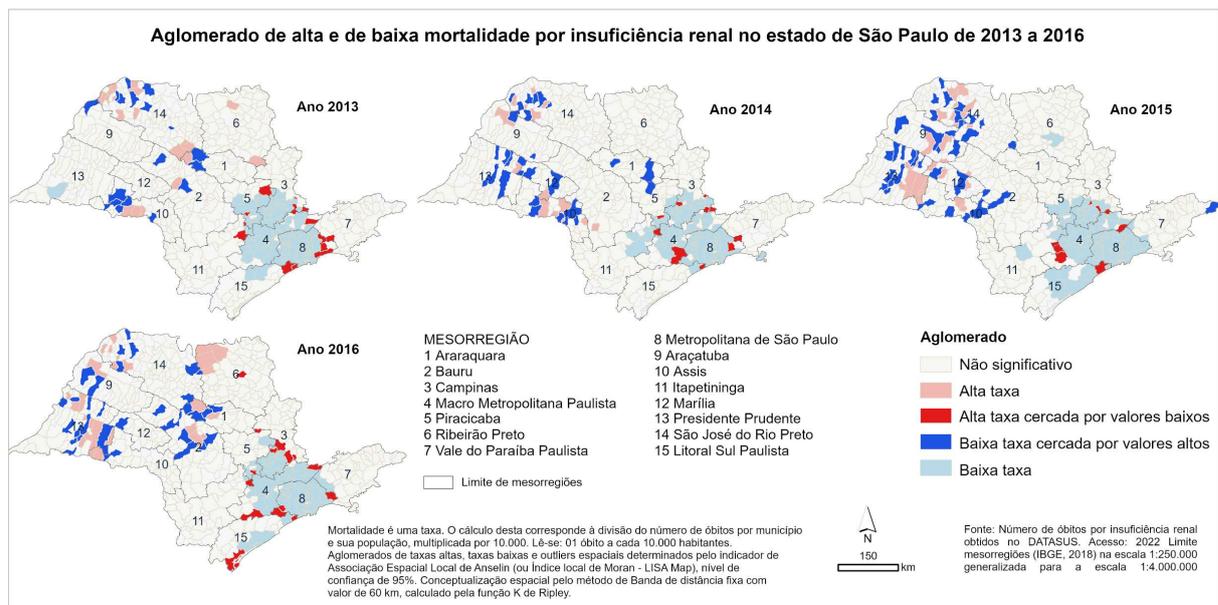
Em outras mesorregiões, como Presidente Prudente (número 13, na Figura 6), Vale do Paraíba Paulista (número 7, na Figura 6) e Assis (número 10, na Figura 6), a mortalidade por insuficiência renal se mostra oscilar entre muito alta e alta de um ano para outro. Pode-se apontar uma flutuação da mortalidade por insuficiência renal no estado, sendo as mesorregiões do centro em direção ao oeste do estado aquelas que registram maiores taxas da doença (Figura 6).

A análise dos mapas criados a partir da análise de autocorrelação espacial com o índice local de Moran (Figura 7) mostra que há um padrão de agrupamento de baixa mortalidade por insuficiência renal na região leste do estado, na porção abrangida pelas mesorregiões de Macro Metropolitana de São Paulo (número 4), Metropolitana de São Paulo (número 8), parte sul da mesorregião de Campinas (número 3) e noroeste de Itapetininga (número 11, na Figura 7), ao longo de todo o período investigado. Os aglomerados de alta mortalidade, destacados em vermelho claro no mapa da Figura 7, estão distribuídos predominantemente nas mesorregiões de Assis e São José do Rio Preto, corroborando os achados trazidos com a análise da superfície de densidade de Kernel (Figura 6). Em 2020, último ano analisado, os aglomerados de altas taxas se mostram concentrar nos municípios do extremo oeste do estado, enquanto os aglomerados de baixa mortalidade estão distribuídos majoritariamente à leste do estado. Ao nível de confiança de 95%, tais achados revelam duas grandes regiões de *clusters* no estado para a mortalidade por insuficiência renal.

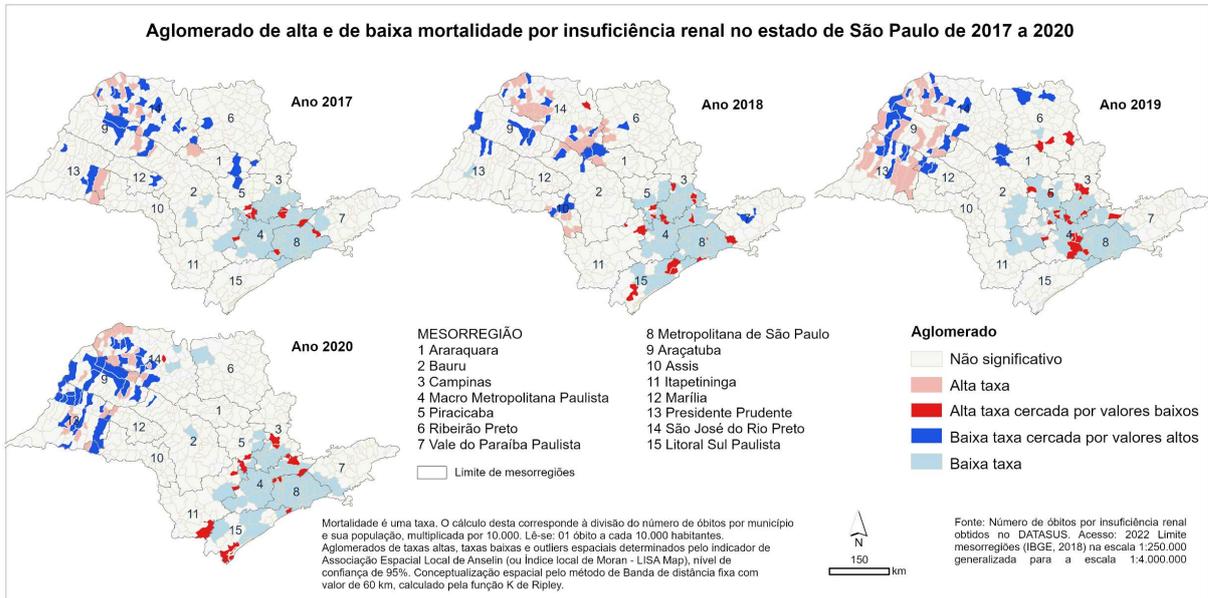
Figura 7 – Aglomerados de altas e baixa mortalidade por insuficiência renal, e outliers espaciais, de 2008 a 2020 no estado de São Paulo



(a)



(b)



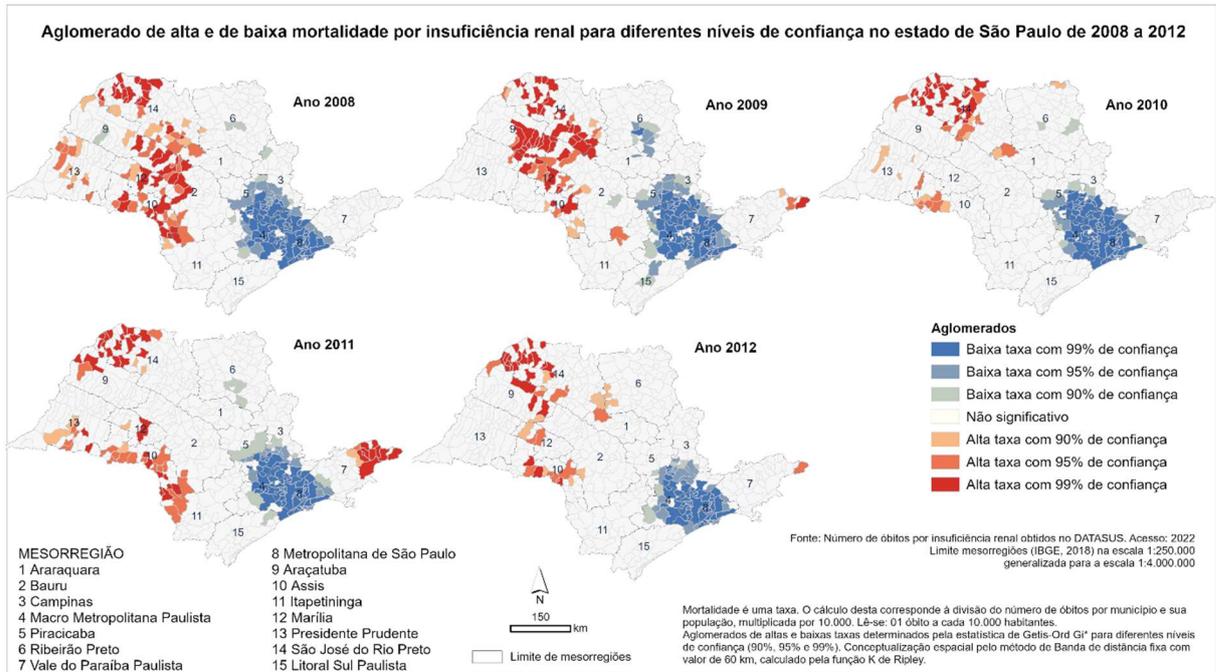
(c)

Fonte: Autores.

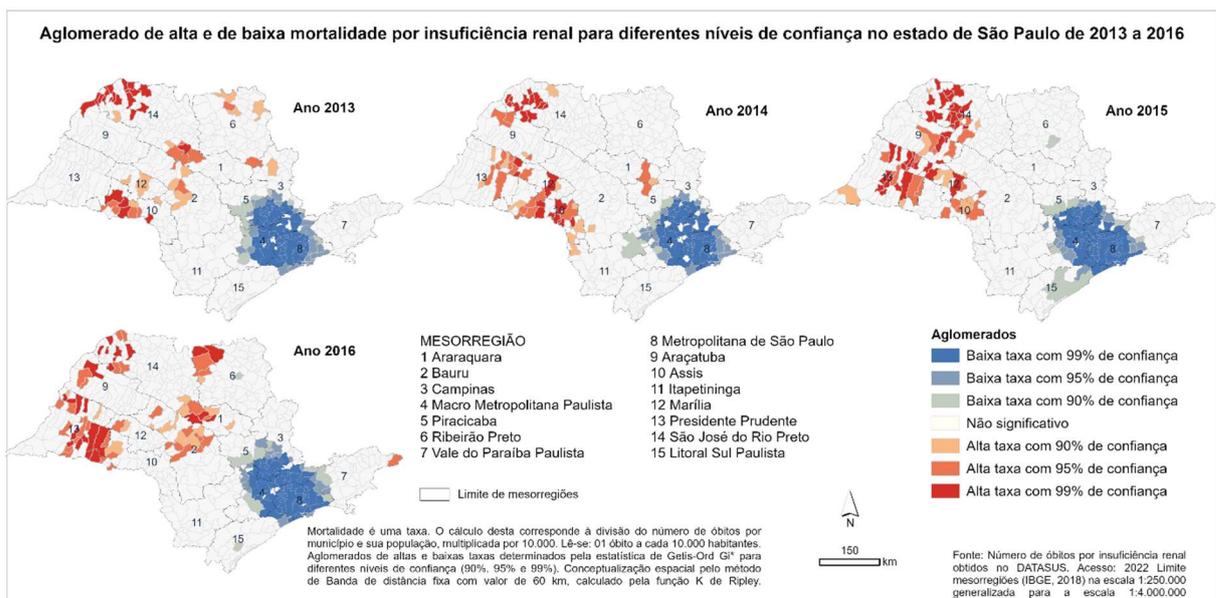
Ainda com base nos mapas de autocorrelação espacial local de Moran (Figura 7), outro ponto a se analisar são os municípios caracterizados como *outliers* espaciais, seja para alta mortalidade (cor vermelha saturada) ou baixa mortalidade (cor azul saturado) por insuficiência renal. O número de municípios *outliers* para os altos valores de mortalidade por insuficiência renal oscilam ao longo do tempo, mas mostra uma clara redução no último ano analisado, em 2020. Ademais, os *outliers* para as altas taxas flutuam espaço-temporalmente e são menores em quantidade comparados aos *outliers* para os baixos valores de mortalidade (Figura 7).

A análise que identifica aglomerados de altos e baixos valores de mortalidade por insuficiência renal, com níveis de confiança de 90%, 95% e 99% (Figura 8), reafirma a associação espacial mostrada no mapa LISA (Figura 7). A distribuição da mortalidade causada por IR nos municípios de São Paulo não é aleatória. Há maior incidência de mortalidade em mesorregiões do oeste do estado, como São José do Rio Preto, com um nível de confiabilidade de 99%. Durante todo o período de estudo, particularmente nos anos de 2019 e 2020, os aglomerados de baixa e alta mortalidade com 99% de confiança apontam para uma dicotomia em São Paulo. Existe uma alta mortalidade preocupante na região oeste do estado, contrastando com a baixa mortalidade na Grande São Paulo (Figura 8).

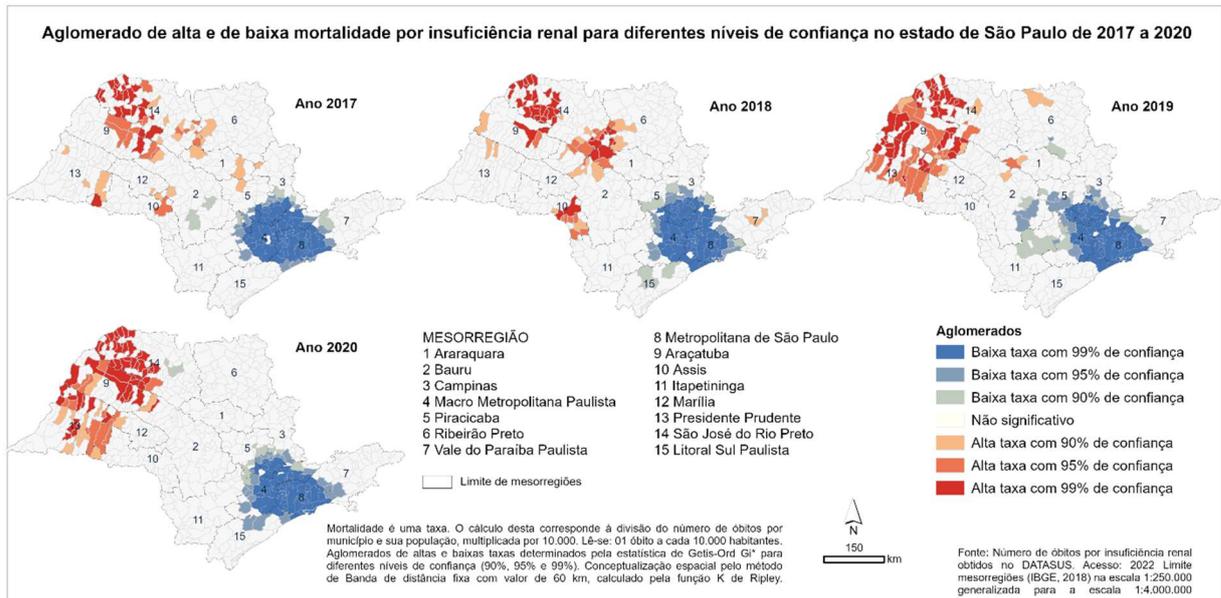
Figura 8 – Aglomerados de alta e baixa mortalidade causada por insuficiência renal para diferentes níveis de confiança (90%, 95 e 99%) no estado de São Paulo e 2008 a 2020



(a)



(b)



(c)

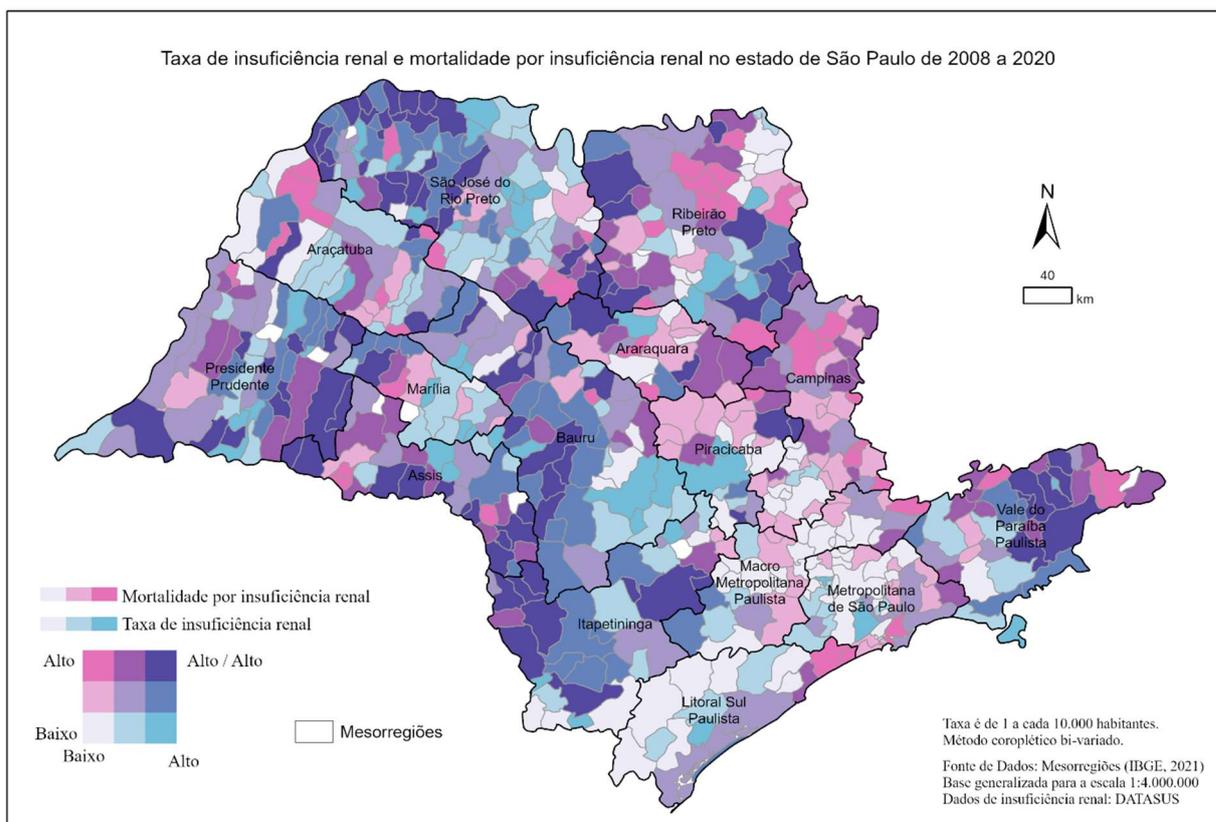
Fonte: Autores.

Para verificar se os municípios com alta mortalidade por insuficiência renal (Figura 8) são, também, aqueles com o maior número de casos da doença, elaborou-se o mapa coroplético bivariado (Dent et al. 2009) entre tais variáveis (Figura 9). Nas mesorregiões de São José do Rio Preto, que é uma região de alta mortalidade por insuficiência renal, constata-se que é também uma região de alta taxa de insuficiência renal aguda (N17), insuficiência renal crônica (N18) e insuficiência renal não especificada (N19) entre 2008 e 2020. Alguns municípios da mesorregião de Presidente Prudente, também, apresentam alta mortalidade e altas taxas de casos, como é o caso de Teodoro Sampaio, localizado ao extremo sul desta mesorregião (Figura 10). Embora por todo o estado existem situações de alta mortalidade acompanhada de alta taxa de insuficiência renal, há, também, situações curiosaspeculiares. Destaca-se, por exemplo, a mesorregião de Bauru ou mesmo a parte centro-leste da mesorregião de São José do Rio Preto nas quais se identifica uma série de municípios com alta mortalidade por insuficiência renal, mas baixa mortalidade da doença, sugerindo que maiores investigações para se entender esse padrão sejam realizadas nestes locais. Uma maior mortalidade por IR pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo acesso limitado aos serviços de saúde, diagnóstico tardio, fatores socioeconômicos desfavoráveis e estilo de vida (AGUIAR et al., 2020). Além disso, a associação entre altas temperaturas e questões ambientais locais com a incidência ou agravamento de casos de insuficiência renal tem sido sugerida (ZAGER, 1990; ABRAHAM et al., 2016; JAYASUMANA et al., 2017; RONCAL-JIMENEZ et al., 2018; JOHNSON et al., 2019). Entretanto, é importante salientar que uma análise mais aprofundada e estudos epidemiológicos são necessários para uma compreensão mais precisa dos fatores que interferem diretamente na mortalidade em cada mesorregião.

Estudos observaram que altas temperaturas podem resultar em aumento da temperatura central corporal, desidratação e hiperosmolaridade sanguínea (ZAGER, 1990; RONCAL-JIMENEZ et al., 2018; JOHNSON et al., 2019). A partir disto, correlações entre exposição crônica ao calor e/ou insolação e doenças renais têm sido propostas (ZAGER, 1990; RONCAL-JIMENEZ et al., 2018; JOHNSON et al., 2019). Aumento de doença renal tem sido observado em várias regiões quentes do mundo, afetando especialmente trabalhadores rurais (ABRAHAM et al., 2016; JAYASUMANA et al., 2017; JOHNSON et al., 2019). As causas destas altas incidências ainda não foram elucidadas, mas podem envolver uma complexa interação multifatorial, como exposições ambientais, infecções, fatores genéticos e o calor

(JOHNSON et al., 2019). No presente estudo, observamos que a alta mortalidade por IR estão em regiões de maiores valores médios de temperatura anual no estado de São Paulo, conforme mostra o trabalho de Martinelli (2010). Isso mostra uma possível associação, mas estudos adicionais precisam ser conduzidos para estabelecer se há relação de causalidade.

Figura 9 – Taxa de insuficiência renal e mortalidade por insuficiência renal no estado de São Paulo entre 2008 e 2020



Fonte: Autores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho realizou o mapeamento espaço-temporal da mortalidade por insuficiência renal aguda (N17), crônica (N18) e insuficiência renal não especificada (N19) entre 2008 e 2020 nos 645 municípios do estado de São Paulo. A distribuição desses casos no estado mostra-se heterogênea para diferentes níveis de confiança, variando de 90 a 99%. Há dependência espacial da mortalidade por IR entre os municípios analisados, e os idosos correspondem à faixa etária de maior incidência. Todavia, a diferença no número de óbitos por IR entre homens e mulheres não é significativa, embora os homens venham a óbito de maneira mais recorrente que as mulheres, em todos os anos estudados. Ao investigar a tendência de distribuição do número de óbitos ao longo do tempo (de 2008 a 2020), constatou-se uma tendência crescente com coeficiente de determinação de 93% aproximadamente. As mesorregiões a oeste do estado são as mais problemáticas para os altos valores de mortalidade por insuficiência renal, com destaque para os municípios na mesorregião de São José do Rio Preto (parte oeste). Conclui-se que há necessidade de políticas públicas de saúde direcionadas à prevenção e ao tratamento da insuficiência renal, especialmente entre os homens e a faixa etária acima de 59 anos, nas mesorregiões a oeste do estado de São Paulo, com o objetivo de reduzir a mortalidade causada

por essa condição. As análises espaciais permitiram a detecção do padrão de distribuição da mortalidade no estado, indicando o grupo de indivíduos e as regiões que necessitam de investigações adicionais. Essas descobertas contribuem ao planejamento e a alocação de recursos de saúde, visando mitigar os impactos dessa doença nos municípios do estado de São Paulo, e a metodologia apresentada permite que outras regiões possam ser estudadas, oferecendo um diagnóstico nacional da mortalidade causada por insuficiência renal.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, G.; VARUGHESE, S.; THANDAVAN, T.; IYENGAR, A.; FERNANDO, E.; NAQVI, S.A.J.; SHERIFF, R.; UR-RASHID, H.; GOPALAKRISHNAN, N.; KAFLE, R.K. Chronic kidney disease hotspots in developing countries in South Asia. **Clinical Kidney Journal**, v. 9, p. 135–141, 2016. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv109>
- AGUIAR, L.K.; PRADO R.R.; GAZZINELLI A.; MALTA D.C. Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.23, p. E200044, 2020. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200044>
- ALCALDE, P. R., KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n.2, p.122–129, 2018. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>
- AMMIRATI, A.L. Chronic Kidney Disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s03–s09, 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. **Geographical Analysis**, Ohio State University Press, v. 27, n. 2, p. 93–115, 1995. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- BALBI, A.L.; GABRIEL, D.P.; BARSANTE, R.C.; CARAMORI, J.T.; MARTIN, L.C.; BARRETI, P. Mortalidade e prognóstico específico em pacientes com insuficiência renal aguda. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.51, n.6, p. 318–22, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302005000600014>
- BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n. 2, p. 248–53, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200028>
- BRAR, A.; MARKELL, M. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 28, n. 2, p. 178–182, 2019
- CÂMARA, G. et al. Análise espacial de áreas. In: DRUCK, S.; CARVALHO, M. S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A. V. M. (eds). **Análise Espacial de Dados Geográficos**. Brasília: Embrapa, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 06 mar 2022.
- CARRERO, J.J.; HECKING, M.; CHESNAYE, N.C.; JAGER, K.J. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 14, p. 151–164, 2018. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>
- DELMELLE, E. Point Pattern Analysis. In: KITCHIN, R.; THRIFT, N. (eds). **International Encyclopedia of Human Geography**. Oxford: Elsevier, 2009. p. 204–211. <https://doi.org/10.1016/B978-008044910-4.00494-6>
- DENT, B. D.; TORGUSON, J.; HODLER, T. **Cartography: Thematic Map Design**. 6. ed. Georgia: McGraw-Hill, 2019, 368p.
- ELLIOTT, M.J.; TAM-THAM, H.; HEMMELGARN, B.R.; ALBERTA KIDNEY DISEASE NETWORK. Age and treatment of kidney failure. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 344–350, 2013. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32835fe540>

- FUNG, E.; TAMURA, M.K. Epidemiology and public health concerns of CKD in older adults. *Adv. Chronic Kidney Disease*, v. 23, p. 8–11, 2016. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.10.001>
- GAITONDE, D.Y.; COOK, D.L.; RIVERA, I.M. Chronic kidney disease: Detection and evaluation. *American Family Physician*, v. 96, p. 776–783, 2017.
- GETIS, A.; ORD, J.K. The analysis of spatial association by use of distance statistics. *Geographical Analysis*, v. 24, n. 3, 1992. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1992.tb00261.x>
- GLASSOCK, R.; DENIC, A.; RULE, A.D. Quando os rins envelhecem: um ensaio em nefro-geriatria. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 39, n. 1, p. 59–64, 2017. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170061>
- GOODCHILD, M. **Spatial Autocorrelation**. Norwich: Geo Books. 1986. 57p.
- HEMMELGARN, B.H.; JAMES, M.T.; MANNS, B.J.; O'HARE, A.M.; MUNTNER, P.; RAVANI, P.; QUINN, R.R.; TURIN T.C.; TAN Z.; TONELLI, M.; ALBERTA KIDNEY DISEASE NETWORK. Rates of treated and untreated kidney failure in older vs younger adults. *JAMA*, v. 307, n. 23, p. 2507–2515, 2012. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6455>
- HILL, N.R.; FATOBA, S.T.; OKE, J.L.; HIRST, J.A.; O'CALLAGHAN, C.A.; LASSERSON, D.S.; HOBBS, F.D. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, v. 11, n. 7, p. e0158765. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2022.
- JAYASUMANA, C.; ORANTES, C.; HERRERA, R.; ALMAGUER, M.; LOPEZ, L.; SILVA, L.C.; ORDUNEZ, P.; SIRIBADDANA, S.; GUNATILAKE, S.; DE BROE, M.E. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 32, p.234–241, 2017. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw346>
- JOHNSON, R.J.; WESSELING, C.; NEWMAN, L.S. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *The New England Journal of Medicine* 380(19): p. 1843–1852, 2019. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813869>
- KOVESDY, C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, v. 12, n. 1, p. 7–11, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- MARINHO, A.W.G.B.; PENHA, A. P.; SILVA M.T.; GALVAO T.F. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva (UFRJ)*, v. 25, p. 379–388, 2017. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>
- MARTINELLI, M. Clima do Estado de São Paulo. *Confins*, 2010. <https://doi.org/10.4000/confins.6348>
- MINUTOLO, R.; GABBAI, F.B.; CHIODINI, P. et al. Sex differences in the progression of CKD among older patients: pooled analysis of 4 cohort studies. *American Journal of Kidney Diseases*, v.75, p. 30–38. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.019>
- OLIVEIRA, F.C.; ALVES, M.D.S.; BEZERRA, A.P. Co-morbidades e mortalidade de pacientes com doença renal: atendimento terceirizado de nefrologia. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 22, p. 476–480, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000800003>
- LOUVISON, M.C.P.; CECILIO, M.A.M.; OSIANO, V.L.P.R.; PORTAS, S.L.C.; SESSO, R. Prevalência de pacientes em terapia renal substitutiva no Estado de São Paulo. *Boletim Epidemiológico Paulista*, v. 8 n. 95, p. 23-42, 2011.
- PEREIRA, B.J. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. *Kidney International*, v. 57, n. 1, p. 351–65, 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00840.x>
- RIPLEY, B. D. **Spatial statistics**. 2. ed. New Jersey: Wiley-Interscience, 2004, 272p.

ROMÃO JÚNIOR, J.E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 26, (3 Supl1), p.1–3, 2004.

RONCAL-JIMENEZ, C.A.; SATO, Y.; MILAGRES, T.; ANDRES HERNANDO, A.; GARCÍA, G.; BJORNSTAD, P., et al. Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 315, n. 3, p. 726–733, 2018. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00543.2017>

SÃO PAULO, Secretaria da Saúde. **Diagnóstico Plano Estadual de Saúde PES 2020-2023**. Parte 1. 2019, p.88. Disponível em: <https://www.cosemssp.org.br/wp-content/uploads/2020/01/PLANO-ESTADUAL-DE-SAUDE-2020-2023.pdf>. Acesso em: 06 mar 2023.

SILVERMAN, B. W. **Density estimation for statistics and data analysis**. 1. ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 1998, 183p.

STACK, A.G. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 2, p. 310–308, 2003. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50038>

VOLPATO, G.; BARRETO, R. **Estatística Sem Dor!!!** Botucatu, Best Writing, 2 ed., 160p, 2016.

WHO. World Health Organization. **Facts about Noncommunicable Diseases (NCDs)**. Geneva: OMS, 2008. Disponível em: <http://www.who.int/hpr/ncd/facts.shtml>.

ZAGER, R.A. Hyperthermia: effects on renal ischemic/reperfusion injury in the rat. **Laboratory Investigation**, v. 63, n. 3, 360–369, 1990.