



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**ARNAULD KAUFMAN**

MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA PEDIÁTRICA NO BRASIL  
E ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES  
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE  
DO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro

Junho, 2023

**ARNAULD KAUFMAN**

**MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA PEDIÁTRICA NO BRASIL  
E ANÁLISE DA SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES  
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE DO  
RIO DE JANEIRO**

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Clínica  
Médica: Saúde da Criança e do Adolescente,  
Universidade Federal do Rio de Janeiro como  
requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Medicina

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land  
André Luis Barreira

Rio de Janeiro  
Junho, 2023

**MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA PEDIÁTRICA NO BRASIL  
E ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES  
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE DO  
RIO DE JANEIRO**

**Arnauld Kaufman**

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land e André Luis Barreira

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica: Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Aprovada Por:

---

Presidente, Prof. Dr. Marcelo Gerardin Poirot Land (UFRJ)

---

Prof. Dra. Elaine Sobral da Costa (UFRJ)

---

Prof. Dr. Marcelo de Sousa Tavares (FAMINAS-BH)

---

Prof. Dr. Carlos Perez Gomes (UNIRIO)

---

Prof. Dr. Conrado Lysandro Rodrigues Gomes (UERJ)

Rio de Janeiro

Junho, 2023

Kaufman, Arnauld.

Mortalidade por doença renal crônica pediátrica no Brasil e análise da sobrevida de pacientes pediátricos portadores de doença renal crônica dialítica em uma clínica satélite do Rio de Janeiro. / Arnauld Kaufman. – Rio de Janeiro: UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, 2023.

104 f.: il.; 31 cm.

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land e André Luis Barreira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro / Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica – Área de concentração saúde da criança e do adolescente, 2023.

Referências: f. 88-91.

1. Falência Renal Crônica. 2. Diálise. 3. Terapia de Substituição Renal. 4. Sobrevida. 5. Mortalidade. 6. Estudos de Coortes. - Tese. I. Land, Marcelo Gerardin Poirot. II. Barreira, André Luis. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica – Área de concentração em saúde da criança e do adolescente. IV. Título.

**Dedico esta tese àqueles que me foram exemplo a seguir,  
como minha família e meus mestres, e àqueles a quem eu seja o  
exemplo a ser seguido, como meus filhos, alunos e amigos.**

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por tudo.

À minha mãe, ao meu pai (*in memoriam*) e a minha irmã Geisa pelo apoio e incentivo.

À Ana Cristina, minha esposa, pelo amor e dedicação inabaláveis, e seu apoio nos momentos mais difíceis, onde desistir seria mais fácil.

Aos meus filhos, Luiza e Gabriel, pela compreensão, pela cobrança e por mostrar que o futuro está logo ali, bem perto de nós.

Ao meu cachorrinho Pufi, pela sua presença única.

Ao Professor Edison Régio de Moraes Souza, pelo seu acolhimento nos primeiros passos na nefrologia e orientação no mestrado, ao lado de Luciane Faria de Souza Pontes (*in memoriam*).

Aos meus eternos mestres e amigos na nefrologia pediátrica Alberto Zagury, Carlos Augusto Pinheiro de Moraes, Regina Helena Lemos Leite Novaes, Christiano Guilherme Kuhl Leite, Luiz Afonso Henriques Mariz, Claudia Najjar Gonzalez Mariz, Franklin Prado Hernandez, José Guilherme Barbosa Leite e Ioma Rodrigues Klemz, por sempre compartilharem seus vastos conhecimentos e pelo estímulo ao estudo e pesquisa.

Ao Professor Marcelo Land, pela adoção de mais este “filhote” e dedicação do seu concorrido tempo a orientação deste projeto, pelo estímulo, cobrança, torcida e perseverança para o alcance deste objetivo e publicação dos artigos.

A André Luis Barreira que aceitou este desafio e pelo vital olhar nefrológico desta tese.

A Adriana Rodrigues Fonseca por ter “apadrinhado” este projeto, indicando o caminho a ser trilhado para a sua conclusão.

A Professora Elaine Sobral da Costa pela sua participação nas qualificações e o seu constante apoio com palavras de incentivo.

A Dra. Mariana Tschoepke Aires pela revisão do projeto de tese, da tese e suas observações.

A todos da Clínica Gamen, diretores, funcionários, ex-funcionários e pacientes pelo apoio e participação neste projeto.

A todos os funcionários do Laboratório Multidisciplinar do IPPMG/UFRJ, presença constante no apoio para conclusão deste projeto.

A Dra. Giorgina Barbara Picolli, editora chefe do *Journal of Nephrology*, pela maior lição deste doutoramento: “*Be patient*”.

"Na procura de conhecimentos,  
o primeiro passo é o silêncio,  
o segundo ouvir,  
o terceiro lembrar,  
o quarto praticar e  
o quinto ensinar aos outros".  
(Textos judaicos)

## RESUMO

### **MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA PEDIÁTRICA NO BRASIL E ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE DO RIO DE JANEIRO**

**Arnauld Kaufman**

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land e André Luis Barreira

Resumo da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica: Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a taxa da mortalidade pediátrica por doença renal crônica (DRC) no Brasil e analisar a sobrevivência de pacientes pediátricos portadores de DRC em diálise em uma clínica do Rio de Janeiro. Foram calculadas as taxas de mortalidade relacionada à DRC para pacientes pediátricos de 0 a 19 anos, com base nos códigos diagnósticos de causas de morte da CID-10 da lista do *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* com os dados do DATASUS entre 1996 e 2017. As variações percentuais médias anuais (AAPCs) foram estimadas por meio da análise de regressão de Poisson e de Joinpoint. Houve um aumento significativo da AAPC de 1996 a 2017 em crianças menores de 1 ano no Brasil, uma estabilidade na AAPC em crianças entre 1 e 4, e uma diminuição em crianças de 5 a 19 anos. Observou-se associação positiva entre as taxas de mortalidade por DRC e o índice de desenvolvimento humano (IDH) em crianças menores de 1 ano no Brasil, não havendo associação entre crianças de 1 a 4 anos, associação negativa nas faixas etárias de 5 a 19 anos. Em um segundo momento, realizamos um estudo retrospectivo de uma coorte de crianças e adolescentes menores de 19 anos, consecutivamente admitidos para tratamento dialítico em um único centro de diálise na Cidade do Rio de Janeiro, entre novembro de 2001 até abril de 2020. Foi realizada coleta de dados retrospectivos nos prontuários destes pacientes. A probabilidade de sobrevivência foi significativamente maior para o grupo de 6 a 19 anos (74,2%) em comparação com o grupo de 0 a 5 anos (37,2%) em 5 anos. Nos modelos de regressão multivariada de risco proporcional de Cox, o risco de morte associou-se negativamente ao aumento da idade de admissão para todos os pacientes (HR=0,904 [IC95%, 0,822-0,993], p=0,035) e positivamente associado ao sobrepeso no início do estudo para todas as idades (HR=3,642 [IC95%, 1,716-7,728], p=0,001) e ao nível de ferritina no início do estudo para todos os pacientes (HR=1,001 [IC95%, 1,000-1,001], p=0,002). A diminuição nas taxas de mortalidade pediátrica por DRC pode estar relacionada ao aumento do IDH, associada a transição epidemiológica e o maior diagnóstico e acesso à terapia disponível. A redução de fatores preditores negativos na sobrevivência de crianças com DRCT em TRS como a prevenção da progressão da DRC em crianças menores, o sobrepeso e os níveis de ferritina elevados no início da TRS podem reduzir a mortalidade nestas crianças. É imperativo a adoção de políticas públicas para a redução da mortalidade relacionada à DRC em crianças e adolescentes no Brasil.

Palavras-chave: pediatria; sobrevivência; mortalidade; diálise; doença renal crônica terminal.

Rio de Janeiro  
Junho, 2023

## ABSTRACT

### **PEDIATRIC CHRONIC KIDNEY DISEASE MORTALITY IN BRAZIL AND SURVIVAL ANALYSIS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH DIALYTIC CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A SINGLE TERTIARY DIALYSIS CENTER IN RIO DE JANEIRO**

**Arnauld Kaufman**

Orientadores: Marcelo Gerardin Poirot Land e André Luis Barreira

*Abstract* da Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica: Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

The objectives of this study were to evaluate the pediatric mortality rate due to chronic kidney disease (CKD) in Brazil and to analyze the survival of pediatric patients with CKD on dialysis at a clinic in Rio de Janeiro. The mortality rates related to CKD were calculated for pediatric patients aged 0 to 19 years, based on diagnostic codes for causes of death from the ICD-10 list of the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study using DATASUS data from 1996 to 2017. Annual average percentage changes (AAPCs) were estimated using Poisson and Joinpoint regression analysis. There was a significant increase in AAPC from 1996 to 2017 in children under 1 year in Brazil, stability in AAPC among children aged 1 to 4 years, and a decrease among children aged 5 to 19 years. A positive association was observed between CKD mortality rates and the Human Development Index (HDI) in children under 1 year in Brazil, with no association in the 1 to 4-year age group and a negative association in the 5 to 19-year age groups. Secondly, we conducted a retrospective cohort study of children and adolescents under 19 years of age consecutively admitted for dialysis treatment at a single dialysis center in the city of Rio de Janeiro between November 2001 and April 2020 were analyzed. Retrospective data collection was performed from the medical records of these patients. The survival probability was significantly higher for the 6 to 19-year age group (74,2%) compared to the 0 to 5-year age group (37,2%) at 5 years. In multivariate Cox proportional hazards regression models, the risk of death was inversely associated with increased age at admission for all patients (HR=0,904 [95% CI, 0,822-0,993], p=0,035), positively associated with overweight at the start of the study for all ages (HR=3,642 [95% CI, 1,716-7,728], p=0,001), and associated with ferritin levels at the start of the study for all patients (HR=1,001 [95% CI, 1,000-1,001], p=0,002). The decrease in pediatric mortality rates due to chronic kidney disease (CKD) may be related to the increase in the Human Development Index (HDI), associated with epidemiological transition, improved diagnosis, and increased access to available therapies. The reduction of negative predictive factors for the survival of children with CKD on renal replacement therapy (RRT), such as preventing CKD progression in younger children, addressing overweight issues, and managing high ferritin levels at the beginning of RRT, can reduce mortality in these children. It is imperative to adopt public policies aimed at reducing mortality related to CKD in children and adolescents in Brazil.

Keywords: pediatrics; survival; mortality; dialysis; end-stage kidney disease.

Rio de Janeiro

Junho, 2023

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA</b> .....	16
<b>1.2. CAUSAS DA DRC</b> .....	16
<b>1.3. ESTADIAMENTO DA DRC</b> .....	17
<b>1.4. ALTERAÇÕES RELACIONADAS À DRC</b> .....	18
<b>1.5. DIÁLISE</b> .....	18
<b>1.6. ACOMPANHAMENTO DA DRC</b> .....	19
<b>1.7. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA</b> .....	20
<b>1.8. SOBREVIDA DE CRIANÇAS COM DRCT</b> .....	21
<b>1.8.1. ESTUDOS EM CENTROS ÚNICOS</b> .....	22
<b>1.8.2. ESTUDOS MULTICÊNTRICOS</b> .....	23
<b>1.8.3. OUTROS FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE EM CRIANÇAS COM DRCT</b> .....	24
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	26
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	27
<b>3.1. ESTUDO POPULACIONAL</b> .....	27
<b>3.1.1. OBJETIVO GERAL</b> .....	27
<b>3.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	27
<b>3.2. ESTUDO DE COORTE</b> .....	27
<b>3.2.1. OBJETIVO GERAL</b> .....	27
<b>3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	27
<b>4. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	27
<b>4.1. ESTUDO POPULACIONAL</b> .....	28
<b>4.1.1. TIPO DE ESTUDO</b> .....	28
<b>4.1.2. COLETA DE DADOS</b> .....	28
<b>4.1.3. VARIÁVEIS DO ESTUDO</b> .....	29
<b>4.1.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	29
<b>4.1.4.1. ANÁLISE DE TENDÊNCIA TEMPORAL</b> .....	29
<b>4.1.4.2. ANÁLISE DE TENDÊNCIA TEMPORAL DO IDH COMO VARIÁVEL PREDITORA</b> .....	30
<b>4.1.4.3. AJUSTE DE COMPARAÇÃO MÚLTIPLA PAREADA</b> .....	30
<b>4.1.4.4. ESTIMATIVA DE CURVA PARA ANÁLISE REGIONAL (PAÍSES) (SEM</b>	

CORRELAÇÃO ESPACIAL) NO MESMO PERÍODO .....	31
<b>4.2. ESTUDO DE COORTE .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.1. TIPO DE ESTUDO .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.2. LOCAL DE ESTUDO .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2.4. COLETA DE DADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO .....</b>	<b>32</b>
<b>4.2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.6.1. DEFINIÇÕES .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.6.2. EVENTOS E CENSURAS .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.6.3. MEDIDAS DE FREQUÊNCIA .....</b>	<b>33</b>
<b>4.2.6.4. ANÁLISE DE SOBREVIDA .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.6.5. PROCESSAMENTO DE DADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....</b>	<b>34</b>
<b>5.2. RISCOS E DESCONFORTO .....</b>	<b>34</b>
<b>5.3. CONFIDENCIALIDADE DA INFORMAÇÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>5.4. RESPONSABILIDADE DOS PESQUISADORES .....</b>	<b>35</b>
<b>5.5. RESPONSABILIDADE SOBRE O PACIENTE .....</b>	<b>35</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>6.1. ESTUDO POPULACIONAL .....</b>	<b>35</b>
<b>6.2. ARTIGO EM SUBMISSÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>6.3. ESTUDO DE COORTE .....</b>	<b>78</b>
<b>6.4. ARTIGO PUBLICADO .....</b>	<b>78</b>
<b>7. DISCUSSÃO ADICIONAL .....</b>	<b>84</b>
<b>7.1. ESTUDO POPULACIONAL .....</b>	<b>84</b>
<b>7.2. ESTUDO DE COORTE .....</b>	<b>85</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>87</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>88</b>
APÊNDICE A – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/CONEP ESTUDO DE COORTE .....	92
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS ESTUDO DE COORTE .....	97

APÊNDICE C – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/CONEP ESTUDO POPULACIONAL .....	98
APÊNDICE D – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS ESTUDO POPULACIONAL .....	104

## LISTA DE SIGLAS E DE ABREVIATURAS

AAPC – *Average Annual Percentage Changes*

APC – *Annual Percentage Changes*

ARIMA – *AutoRegressive Integrated Moving Average model*

CAKUT – *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CID-10 – 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças

CKDMR – *Chronic Kidney Disease Mortality Rate*

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença Renal Crônica

DRCT – Doença Renal Crônica Terminal

EDTA – *European Dialysis and Transplant Association*

ERA – *European Renal Association*

ESPN – *European Society for Paediatric Nephrology*

GAMEN – Grupo de Assistência Médica Nefrológica Ltda.

HD – Hemodiálise

HIC – *High Income Countries*

HR – *Hazard Ratio*

IC – Intervalo de Confiança

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

IMC – Índice de Massa Corporal

IPPMG – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

IQR – Interquartile range

LLMICs – *Low- and Lower-Middle Income Countries*

NAPRTCS – *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*

PMP – Por Milhão da População

PMPRI – Por Milhão da População Relacionada à Idade

PNUD – Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento

Região Centro Oeste – CO

Região Norte – N

Região Nordeste – NE

Região Sul – S

Região Sudeste – SE

SIM – Sistema de Informação de Mortalidade

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS – Sistema Único de Saúde

TRS – Terapia Renal Substitutiva

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

USRDS – *United States Renal Data System*

## **LISTA DE QUADROS E FIGURAS**

<b>Quadro 1</b> Fórmula de Schwartz estimada à beira leito para crianças (1-16 anos) .....	16
<b>Figura 1</b> Prognóstico da DRC pela TFG e albuminúria: KDIGO 2012 .....	17
<b>Quadro 2</b> Doenças renais do GBD pelo CID-10 Versão 2015.....	28
<b>Quadro 3</b> Variáveis do estudo .....	32

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é uma doença não transmissível, progressiva e irreversível, definida pela presença de anormalidades anatômicas ou estruturais, por um período maior que três meses. Caracteriza-se pela taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida ( $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e um ou mais marcadores de dano renal como albuminúria mensurada pela taxa de excreção de albumina  $>30 \text{ mg}$  em urina de 24 horas ou relação albumina/creatinina  $>30 \text{ mg/g}$  [ $>3 \text{ mg/mmol}$ ]; anormalidades do sedimento urinário; alterações eletrolíticas e outras anormalidades decorrentes de distúrbios tubulares; anormalidades detectadas por histologia na biópsia renal; anormalidades estruturais detectadas por imagem do trato urinário e história de transplante renal (STEVENS, 2013; “Summary of Recommendation Statements”, 2013).

A TFG é estimada em crianças portadoras de DRC através da fórmula de Schwartz calculada à beira do leito. A fórmula utiliza a dosagem de creatinina sérica em  $\text{mg/dL}$  baseada no método IDMS (em inglês *isotope dilution mass spectrometry*), a altura medida em centímetros e a constante 0,413 para crianças entre 1 e 16 anos. Em menores de 1 ano, os dados ainda não foram validados, utilizando a constante 0,34 para nascidos à termo e a constante 0,25 para nascidos pré-termo (MIAN; SCHWARTZ, 2017).

#### Quadro 1 – Fórmula de Schwartz estimada à beira leito para crianças (1-16 anos)

$\text{TFGe} = \frac{0,413 \times \text{altura (cm)}}{\text{Creatinina (mg/dL)}}$
---

De acordo com dados mundiais, a DRC acarretou 1,2 milhões (IC 95% 1,2 a 1,3) de mortes em 2017, representando a 12ª causa de mortalidade observada para todas as faixas etárias. A prevalência estimada no Brasil foi de mais de 10 milhões de casos neste mesmo ano (BIKBOV et al., 2020).

### 1.2. CAUSAS DA DRC

A DRC apresenta diferentes causas entre crianças e adultos. Nos adultos, predominam a nefropatia diabética, a hipertensão arterial sistêmica e a glomerulonefrite

crônica (NERBASS et al., 2022), enquanto na pediatria predominam as anomalias congênitas do rim e do trato urinário (em inglês *congenital anomalies of the kidney and urinary tract* - CAKUT) que incluem a hipoplasia/displasia renal e as uropatias obstrutivas. Entre as displasias renais, observamos as doenças renais císticas por defeito genético das células túbulo-epiteliais. Outras doenças frequentemente relacionadas com a DRC são as glomerulonefrites, associada a defeitos genéticos ou adquiridos na célula de revestimento capilar glomerular (podócitos) e as nefropatias hereditárias, tais como: a hiperoxalúria e a cistinose. Cabe ressaltar a síndrome hemolítico urêmica como causa de DRC, uma microangiopatia trombótica relacionada a anormalidades genéticas do complemento, coagulação ou vias metabólicas (INGELFINGER; KALANTAR-ZADEH; SCHAEFER, 2016).

A etiologia da DRC varia de acordo com a idade e a raça, com crianças menores de 12 anos mais propensas a terem CAKUT e a glomeruloesclerose segmentar e focal, que é a doença glomerular mais frequente em adolescentes negros (KASPAR; BHOLAH; BUNCHMAN, 2016).

### 1.3. ESTADIAMENTO DA DRC

O estadiamento da DRC é baseado nos estágios de queda da TFG categorizada de G1 a G5, e na dosagem de albuminúria, categorizada de acordo com o aumento nos índices da relação albumina/creatinina urinárias (em mg/g ou mg/mmol), categorizados de A1 a A3 (**figura 1**). Estes dados auxiliam na previsão de resultados e orientam o manejo desta doença (INKER et al., 2014).

**Figura 1** - Prognóstico da DRC pela TFG e albuminúria: KDIGO 2012

				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e variações		
				A1	A2	A3
				Normal ou leve aumento	Moderado aumento	Severo aumento
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				Categorias de TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) Descrição e variações	G1	Normal ou alto
G2	Leve redução	60-89				
G3a	Leve a moderada redução	45-59				
G3b	Moderada a severa redução	30-44				
G4	Severa redução	15-29				
G5	Falência renal	<15				

Legenda: Verde: baixo risco (se ausência de marcadores de doença renal, sem DRC); amarelo: moderado risco; laranja: alto risco; vermelho: muito alto risco.

Adaptado de INKER et al, 2014.

#### 1.4. ALTERAÇÕES RELACIONADAS À DRC

Crianças com DRC enfrentam diversos comprometimentos da sua saúde, que levam a uma maior morbidade e mortalidade, assim como à redução da qualidade de vida. Entre estes comprometimentos, podemos citar o atraso no crescimento, associado a (1) alterações nutricionais, metabólicas e endócrinas, tais como: acidose metabólica e osteodistrofia renal associado ao hiperparatireoidismo secundário, (2) doenças cardiovasculares tais como: hipertensão arterial, além de (3) distúrbios hematológicos tais como: anemia e disfunção plaquetária, (4) déficits neurocognitivos (KASPAR; BHOLAH; BUNCHMAN, 2016).

Pacientes com DRC apresentam alto risco de desnutrição e aumento do catabolismo, devido a anorexia, inflamação crônica, desregulação do sensor de apetite hipotalâmico, dietas intragáveis ou medo da progressão da doença renal (ORTIZ et al., 2014).

Quando ocorre a evolução para o estágio de falência renal ou terminal da doença renal crônica (DRCT), definida por uma taxa de filtração glomerular menor que 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o paciente pode apresentar-se bastante sintomático, a partir do que a manutenção da sua vida depende da realização de terapia renal substitutiva (TRS) na forma de hemodiálise (HD), hemodiafiltração (HDF), dialise peritoneal (DP) ou transplante renal (“2018 Annual Data Report | USRDS | NIDDK”, [s.d.]).

#### 1.5. DIÁLISE

A HD é a TRS mais frequentemente utilizada no mundo todo, enquanto a DP é a mais utilizada em crianças com baixo peso e de idades menores. O transplante renal é considerada a melhor terapia para a DRCT, devido ao melhor desenvolvimento pondero-estatural e cognitivo destas crianças (DHARNIDHARKA; FIORINA; HARMON, 2014).

A diálise é uma técnica terapêutica baseada na difusão de moléculas em solução através de uma membrana semipermeável devida à diferença no gradiente de concentração eletroquímica destas moléculas, com o objetivo de restabelecer o meio intracelular e extracelular característicos da função renal normal no paciente. Esta é obtida pelo transporte de solutos, como, por exemplo, a ureia, do sangue para o dialisato (solução de diálise que banha externamente a membrana semipermeável, enquanto o sangue a perfunde internamente) e pelo transporte de solutos como bicarbonato do

dialisato para o sangue. A concentração do soluto e seu peso molecular são os principais fatores determinantes da taxa de difusão. Além da difusão, os solutos podem passar pelos poros da membrana por meio de processo convectivo impulsionado por gradientes de pressão hidrostática ou osmótica, chamado ultrafiltração. Durante a ultrafiltração, não há mudança na concentração de solutos, e seu objetivo principal é a remoção do excesso de água corporal total (HIMMELFARB; IKIZLER, 2010).

As técnicas atuais de diálise não substituem completamente as diferentes funções fisiológicas do rim e naqueles em que oferecem alguma melhora funcional, ela é incompleta. Fatores relacionados à diálise, como por exemplo o uso de cateteres venosos centrais na HD, estão associados ao aumento do risco de infecções e comorbidades cardiovasculares (ORTIZ et al., 2014).

Estima-se que as complicações relacionadas à TRS sejam a causa de morte em 2% dos pacientes em TRS. No estudo de Ortiz e colaboradores, as infecções associadas ao tratamento contribuíram com 10% de todas as mortes. Além disso, sangramento associado à hemodiálise, a liberação de material plástico utilizado na diálise, a contaminação sanguínea via dialisato, balanço cálcio x fosfato inadequado e correção excessiva da anemia têm sido associados ao aumento da morbidade e mortalidade. Na DP, a falha gradual da membrana peritoneal é prejudicial ao tratamento, antecede a conversão do método dialítico para HD. Cabe também ressaltar que os pacientes em diálise podem ainda permanecer urêmicos (ORTIZ et al., 2014).

## **1.6. ACOMPANHAMENTO DA DRC**

O diagnóstico e acompanhamento de pacientes com DRC é realizado em unidades de saúde públicas ou privadas, como hospitais ou consultórios médicos, até a progressão ao estágio terminal com indicação de diálise. O início da TRS, seja HD ou DP, costuma ocorrer em unidades hospitalares com serviços de nefrologia e diálise. Quando o paciente se encontra em condições para tratamento ambulatorial, ele pode ser encaminhado para clínicas satélites que realizam o tratamento dialítico sob supervisão de equipe de saúde multidisciplinar, composta por médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais. Unidades privadas representam 72% das unidades prestadoras de serviço de diálise no Brasil e 48% se localizam em unidades hospitalares. O financiamento da TRS no Brasil é feito predominantemente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SESSO; LUGON, 2020).

Por não apresentarem setor de internação hospitalar, estas clínicas satélites necessitam de unidades hospitalares referendadas para o suporte de possíveis complicações e demandas dos pacientes de suas unidades.

## 1.7. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Nos últimos anos, o Brasil ocupa o terceiro lugar mundial em número de pacientes em diálise. De acordo com dados em julho de 2018, havia 133.464 pacientes em programa de diálise, com cerca de 1,2% destes na faixa etária menor de 20 anos de idade. Observou-se um predomínio da hemodiálise, que corresponde a 92,3% de todas as TRS (SESSO; LUGON, 2020). Projeções mais recentes estimam um número total de 148.363 pacientes em diálise no Brasil em julho de 2021 (variação de  $\pm 5\%$  = 140.945 a 155.781), com predomínio da hemodiálise em 94,2% dos pacientes (NERBASS et al., 2022).

Dados epidemiológicos brasileiros oriundos de 239 centros de dialise estimou a ocorrência de 1283 crianças e adolescentes em programa de dialise crônica no ano de 2012 com prevalência de 20 casos por milhão de população relacionada à idade (pmpri) (IC95%: 14,8–25,3) e uma incidência de 6,6 casos pmpri (IC95%: 4,8–8,4). Apresentou predomínio na região sul (S) com prevalência de 27,7 casos pmpri (IC95%:7,3-48,1) e incidência de 11,1 casos pmpri (IC95%:2,8-19,3), enquanto a região sudeste (SE) apresentou prevalência de 23,3 casos pmpri (IC 95%:14,3-32,3) e incidência de 7,9 casos pmpri (IC 95%:4,3-11,5) (KONSTANTYNER et al., 2015).

A DRCT em crianças é pouco diagnosticada. A prevalência em crianças de até 18 anos de idade nos Estados Unidos variou de 72 casos por milhão da população (PMP) em 31 de dezembro de 2010 para 76 casos PMP em 31 de dezembro de 2020. Cerca de 806 crianças desenvolveram DRCT em 2020 nos Estados Unidos, das quais 44,7% das crianças iniciaram seu tratamento com HD e 37,6% iniciaram com DP. O restante iniciou a terapia renal substitutiva com transplante renal (JOHANSEN et al., 2022).

O Registro das Sociedades Europeias ESPN/ERA-EDTA (*European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*) inclui dados de 22 países da Europa sobre todas as crianças menores de 15 anos de idade com DRCT em TRS. A incidência de crianças, que iniciaram TRS, manteve-se estável durante o período de 2007-2016, variando entre 5,5 e 6,6 casos

pmpri. A prevalência geral aumentou 1,9% ao ano (95%IC: 1,5–2,3), variando de 29,5 crianças pmpri em 2007 para 35,6 crianças pmpri em 2016, com grandes diferenças entre os países participantes (BONTHUIS et al., 2021).

O artigo que compara as diferenças de acesso de crianças a TRS em países de baixa ou médio baixa renda per capita (em inglês *low- and lower-middle income countries* – LLMIC) observou um predomínio de CAKUT em países de alta renda per capita (em inglês *high income countries* – HIC) pela detecção pré-natal precoce e monitoramento rigoroso. Em LLMIC, taxas significativamente mais altas de causas infecciosas (tais como: HIV e hepatite B) e iatrogênicas de DRC por vezes excedem as taxas de CAKUT. Isto pode estar associado à incapacidade de implementar programas de triagem pré-natal para CAKUT em muitos destes países. Outra diferença apontada foi o percentual de acesso aos serviços de TRS, que contempla 60% de todos os pacientes com DRCT em HIC, comparado com menos de 10% de todos os pacientes em LLMIC. Entre as propostas para solucionar os problemas descritos acima nos LLMIC, pode-se elencar programas para o aprimoramento de prevenção e conscientização da comunidade, coletas regulares de dados de saúde, maior treinamento de força de trabalho e disponibilidade de acesso ao tratamento dialítico, através da cooperação das principais partes interessadas em mudanças das políticas nesta área nos níveis local, regional e internacional (LALJI et al., 2020).

A existência de poucos estudos publicados sobre diálise pediátrica pode estar associada a não submissão ou a submissão tardia dos resultados, pela dificuldade de financiamento destes estudos, entre outros fatores. Um viés de publicação decorrente da não submissão presumível de resultados de estudos estatisticamente insignificantes ou negativos no campo da diálise pediátrica pode estar impactando negativamente a tomada de decisão clínica em relação ao tratamento dessas crianças vulneráveis (PATRY et al., 2023).

## **1.8. SOBREVIDA DE CRIANÇAS COM DRCT**

O número estimado de óbitos por DRCT em diálise no Brasil, em 2018, foi de 25.187, resultando em uma taxa bruta de mortalidade de 20%, que se manteve estável nos últimos anos, apesar do aumento da proporção de pacientes idosos e pacientes com comorbidades (SESSO; LUGON, 2020). O número estimado total de óbitos por DRCT em diálise no ano de 2021 foi de 33.101 pacientes, com razão de morte anual por

pacientes em diálise de 22,3% em 2021 (NERBASS et al., 2022). Dados relacionados a faixa pediátrica não foram disponibilizados pelos autores.

A análise de dados do *US Renal Data System 2021* demonstrou que a probabilidade de sobrevida ajustada em 5 anos variou de acordo com a idade de início da DRCT, de 0,78 em crianças <1 ano de idade, 0,89 em crianças de 1-5 anos e 0,96 em crianças  $\geq 6$  anos. A probabilidade de sobrevida em 5 anos foi semelhante entre crianças recebendo HD e DP (HD, 0,81; DP, 0,86), porém muito menor do que em crianças com transplante renal (0,96). No entanto, a sobrevida de 5 anos na diálise foi substancialmente maior do que a sobrevida na população adulta, possivelmente devido a demais comorbidades nesta faixa etária (JOHANSEN et al., 2022).

A taxa de mortalidade observada em crianças e adolescentes portadores de DRCT é 30 vezes maior que em crianças e adolescentes sem DRCT (MCDONALD; CRAIG, 2004) . As principais causas de morte no grupo com DRCT são as cardiovasculares, variando de 30-40%, e infecções, variando de 20-50% (HARAMBAT et al., 2012).

O tratamento da DRCT em pediatria envolve significativamente mais do que apenas alcançar a diálise adequada em termos de remoção de solutos e fluidos. O cuidado otimizado inclui a determinação do tempo apropriado para início da diálise e a melhor modalidade para o paciente e a família, além da atenção a uma variedade de manifestações clínicas, incluindo anemia, crescimento e nutrição, distúrbio mineral ósseo, saúde cardiovascular e desenvolvimento neurocognitivo (WARADY; NEU; SCHAEFER, 2014).

As vantagens da HD em comparação com DP incluem a diminuição da sobrecarga do cuidador, já que a execução do tratamento dialítico depende do centro de diálise ao qual o paciente se encontra vinculado, e do tempo de tratamento, que podem ser de 2 a 4 horas durante 3 a 6 dias da semana; o aumento da interação social com outras crianças e adultos que também tenham DRCT pode ser considerada uma vantagem relativa. Entre as desvantagens incluem-se a necessidade de acesso vascular a longo prazo, o risco de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao uso de cateteres, a exigência de restrições rigorosas de líquidos e alimentos, e o impacto psicossocial das interrupções das atividades diárias escolares e extracurriculares (TJADEN et al., 2016).

### **1.8.1. ESTUDOS EM CENTROS ÚNICOS**

Estudos de sobrevida de crianças em TRS realizados em um único centro de diálise são pouco frequentes. Na Polônia, um estudo retrospectivo por um período de 12 anos observou uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 91% para crianças em HD e 78% para crianças em DP (LITWIN et al., 2001). Outro estudo retrospectivo de centro único em Israel com crianças em diálise de 1995 a 2013, observou uma taxa de sobrevida global de 5 anos de 84% para todas as crianças, 90% em maiores de 5 anos e 61% para menores de 5 anos de idade no início da diálise (LEVY EREZ et al., 2016).

## 1.8.2. ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

A sobrevivência em tratamento dialítico, através do registro *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies* (NAPRTCS), melhorou nas últimas duas décadas com estimativas de sobrevivência de 98%, 96% e 95% em 12, 24 e 36 meses, respectivamente na coorte de pacientes de 2002 a 2011 (WEAVER et al., 2017). Embora os lactentes ainda apresentem mais baixas taxas de sobrevivências (MITSNEFES et al., 2013), seus resultados melhoraram nos últimos anos associado a maior experiência no manejo clínico e cirúrgico, com equipamentos mais adequados para esta faixa etária (WEAVER et al., 2017). Doença cardiovascular, idade mais jovem, raça negra e déficit de crescimento são preditores da diminuição da sobrevivência, como observado no NAPRTCS e outros registros (MITSNEFES et al., 2013; WEAVER et al., 2017). Estudos europeus sugerem que as crianças em HD tiveram um aumento do risco de mortalidade comparado com aqueles iniciados na DP, particularmente durante o primeiro ano de diálise, quando se inicia na idade abaixo dos 5 anos, e quando as crianças foram avaliadas precocemente por um nefrologista antes do início da diálise (CHESNAYE et al., 2016).

A mortalidade de crianças europeias em TRS foi 55 vezes maior nesta população em comparação com crianças da mesma faixa etária na população geral de 37 países europeus (CHESNAYE et al., 2014). O risco de morte de crianças comparado com adolescentes é aproximadamente quatro vezes maior em crianças menores de 5 anos de idade no início da diálise, e 1,5 vezes maior em crianças maiores de 5 anos de idade (CHESNAYE et al., 2014; MCDONALD; CRAIG, 2004; MITSNEFES et al., 2013). Outro fator correlacionado a maior mortalidade neste grupo de pacientes foi o maior índice de massa corporal correlacionada à sobrecarga volêmica, edemas e outras comorbidades; em crianças com baixo peso, a severidade da doença e a desnutrição

podem estar associados as taxas de mortalidade (CHESNAYE et al., 2018).

De acordo com dados do ESPN/ERA-EDTA, a sobrevida de crianças em cinco anos não ajustada para sexo, idade, causa da DRCT e modalidade inicial de TRS foi de cerca de 94,4% (95%IC:93,6–95,2), semelhante a sobrevida ajustada de 95,8% (95%IC:95,0-96,5) e sem variações importantes para aqueles que iniciaram a TRS entre 2007-2009 ou 2010-2012 (HR ajustado=0,98, 95%IC:0,71-1,35). Estes dados são semelhantes as taxas relatadas em outros HIC (BONTHUIS et al., 2021). Pacientes que iniciaram TRS entre 2007 e 2009 morreram mais frequentemente de infecções, enquanto as doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte para pacientes que iniciaram TRS entre 2010 e 2012. Embora outros autores relataram as doenças cardiovasculares e infecções como principais causas de morte em pacientes (MCDONALD; CRAIG, 2004; MITSNEFES et al., 2013; CHESNAYE et al., 2018), tem sido relatado uma diminuição na mortalidade cardiovascular nestas crianças, devido a uma intensificação do manejo cardioprotetor (BONTHUIS et al., 2021).

Pesquisa realizada no Japão com crianças com DRCT em TRS, durante o período de 2006-2013 observou uma sobrevida global em 1 ano de 97,2% (IC 95%, 95,6–98,2) e de 92,5% (IC 95%, 89,6–94,5) em 5 anos. A taxa de sobrevida do grupo de crianças menores de 1 ano de idade no início da TRS foi de 92,4% (IC 95%, 87,4–97,6) em 1 ano e 76,8% (IC 95%, 67,7–87,0) em 5 anos. Estes resultados são menores do que os observados nos dois grupos de crianças maiores de 1 ano de idade (1-5 e 6-19 anos). A taxa de risco (Hazard ratio – HR) ajustado para morte foi maior no grupo de crianças menores de 1 ano de idade em comparação com qualquer grupo pediátrico, com HR de 5,35 (IC 95%, 2,60–11,03; P <0,001) quando comparado ao grupo 6-19 anos (HIRANO et al., 2023).

### **1.8.3. OUTROS FATORES ASSOCIADOS A MORTALIDADE EM CRIANÇAS COM DRCT**

Estudo americano observou um aumento nas taxas de obesidade na população pediátrica geral e nas crianças portadoras de DRCT. As crianças obesas e de baixo peso em TRS apresentaram maior risco de morte, indicando maior atenção no monitoramento da obesidade e da desnutrição nesta população (KU et al., 2016).

A DRC caracteriza-se por um processo inflamatório crônico devido ao aumento da produção e diminuição da depuração de citocinas pró-inflamatórias, estresse e

acidose, infecções crônicas e recorrentes, incluindo aquelas relacionadas ao acesso à diálise, metabolismo alterado do tecido adiposo e disbiose intestinal. Este processo se agrava em pacientes em diálise, onde fatores extracorpóreos, como impurezas na água de diálise, qualidade microbiológica do dialisato e fatores bioincompatíveis no circuito de diálise desempenham um papel adicional. Alguns marcadores inflamatórios podem prever a mortalidade na DRCT em hemodiálise como o aumento da proteína C reativa, a hipoalbuminemia, a hiperferritinemia e o aumento dos glóbulos brancos sanguíneos (AKCHURIN; KASKEL, 2015).

A pior sobrevida nas crianças menores portadoras de DRCT em diálise está associado as dificuldades técnicas de tratamento devido ao pequeno tamanho corporal, alto risco de infecção, dificuldades na nutrição e crescimento e alta prevalência de comorbidades graves (MEKAHLI et al., 2010).

Baseado nestes dados, trabalhos mais recentes indicam o aconselhamento das famílias de crianças portadoras de DRCT iniciando a TRS a procurarem o programa de transplante renal, já que a sobrevida da criança e do enxerto renal tem apresentado melhoras substanciais nos últimos anos (LARKINS et al., 2021).

## 2. JUSTIFICATIVA

Os dados epidemiológicos acerca da doença renal crônica terminal em crianças e adolescentes são limitados no mundo, por ser uma doença assintomática inicialmente resultando no subdiagnóstico e subnotificação dos pacientes.

O Brasil possui poucos registros sobre este tema. O Rio de Janeiro possui poucas unidades de saúde com serviço especializado no atendimento às crianças com DRCT, e em menor número com serviços de HD, DP ou transplante renal.

O presente estudo avalia a mortalidade relacionada à DRC em crianças e adolescentes, divididos em 5 faixas etárias, no Brasil e em suas regiões, e analisa a sobrevida de crianças e adolescentes portadores de DRCT admitidas em programa de diálise em um centro único na Cidade do Rio de Janeiro, correlacionando os fatores prognósticos com o óbito nesta coorte.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. ESTUDO POPULACIONAL**

##### **3.1.1. OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo foi relatar a prevalência da mortalidade por DRC pediátrica no Brasil, utilizando dados do DATASUS, no período de 1996 a 2017.

##### **3.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Estudar a mortalidade por DRC em cinco faixas etárias pediátricas (<1, 1-4, 5-9, 10-14 e 15-19 anos) e comparar com dados europeus publicados no artigo “*Causes of death among children aged 5–14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*” (KYU et al., 2018a), gentilmente fornecidos pelos autores, no país e em todas as regiões do Brasil.

#### **3.2. ESTUDO DE COORTE**

##### **3.2.1. OBJETIVO GERAL**

O objetivo principal do estudo foi estimar a probabilidade geral de sobrevida em uma população de pacientes pediátricos, com menos de 19 anos de idade, em programa de diálise. O tempo de acompanhamento foi calculado como o intervalo entre a admissão para o tratamento de diálise no centro (momento zero da coorte dinâmica) e a data do óbito ou censura (transplante renal, transferência para outro centro de diálise, perda de acompanhamento por qualquer motivo ou alcançar 19 anos de idade).

##### **3.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Analisar as causas de morte na população estudada e correlacionar os fatores prognósticos com o óbito.

### **4. PACIENTES E MÉTODOS**

## 4.1. ESTUDO POPULACIONAL

### 4.1.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo ecológico descritivo com base na mortalidade relacionada à DRC em crianças e adolescentes, estimada com base na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças [CID-10], usando a lista de relatórios da lista do *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* para os códigos de diagnóstico de causas de morte para DRC listados no **quadro 2** (KYU et al., 2018b; “World Health Organization. (2015). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. World Health Organization.”, [s.d.]).

**Quadro 2 – Doenças renais do GBD pelo CID-10 Versão 2015**

<b>Código</b>	<b>Doença</b>
D63	Anemia em doenças crônicas classificadas em outra parte
E10.2	Diabetes mellitus insulino dependente com complicações renais
E11.2	Diabetes mellitus não insulino dependente com complicações renais
E13.2	Outros tipos especificados de diabetes mellitus com complicações renais
E14.2	Diabetes mellitus não especificado com complicações renais
I12	Doença renal hipertensiva
I13	Doença cardíaca e renal hipertensiva
N02	Hematúria recidivante e persistente
N03	Síndrome nefrítica crônica
N04	Síndrome nefrótica
N05	Síndrome nefrítica não especificada
N06	Proteinúria isolada com lesão morfológica especificada
N07	Nefropatia hereditária não classificada em outra parte
N08	Transtornos glomerulares em doenças classificadas em outra parte
N15	Outras doenças renais túbulo-intersticiais
N18	Insuficiência renal crônica
Q61	<u>Doenças císticas do rim</u>
Q62	Anomalias congênitas obstrutivas da pelve renal e malformações congênitas do ureter

GBD – *Global Burden Disease, Injuries, and Risk Factor’s Study*

### 4.1.2. COLETA DE DADOS

Os dados foram retirados do banco de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do DATASUS de 1996 a 2017 (“TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil”, [s.d.]).

### 4.1.3. VARIÁVEIS DO ESTUDO

Outras variáveis estudadas foram a população anual do Brasil e suas regiões, sexo, idade dividida nas faixas etárias de menores de 1 ano, de 1 a 4 anos, de 5 a 9 anos, de 10 a 14 anos e de 15 a 19 anos, e os índices de desenvolvimento humano (IDH) para o Brasil, publicados anualmente e extraídos do site do PNUD (“Human Development Indices and Indicators: 2018 Statistical Update”, [s.d.]).

As taxas brutas de mortalidade relacionadas a DRC (em inglês *Chronic Kidney Disease Mortality Rate* - CKDMR) foram calculadas para cada faixa etária (<1, 1-4, 5-9, 10-14 e 15-19 anos) para o Brasil na totalidade e suas diferentes regiões, expressas por 100.000 crianças da mesma faixa etária por ano.

### 4.1.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

#### 4.1.4.1. ANÁLISE DE TENDÊNCIA TEMPORAL

O CKDMR foi calculado para cada grupo etário (menos de um ano, 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14 e 15 a 19) para o Brasil como um todo e suas diferentes regiões e expresso por 100.000 crianças por ano. A variação percentual anual (em inglês *Annual Percentage Changes* - APC) e a variação percentual anual média (em inglês *Average Annual Percentage Change* - AAPC) de cada CKDMR foram estimados usando análise de regressão de Poisson, enquanto a presença de possíveis quebras nas tendências temporais foi avaliada com a análise de regressão Joinpoint. Para identificar mudanças nas tendências de taxa de mortalidade, a regressão Joinpoint foi estimada para cada grupo etário e sexo, utilizando o programa *Joinpoint Regression*, Versão V4.8.0.1 (*Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute*). Resumidamente, utilizando as taxas de mortalidade como entrada, este método identifica o(s) ano(s) em que uma mudança de tendência ocorre, calcula o APC nas taxas entre os pontos de mudança de tendência e estima o AAPC no período estudado. Quando não há pontos de junção (ou seja, nenhuma mudança de tendência), o APC é constante, então ele é igual ao AAPC. Caso contrário, o período inteiro é segmentado pelos pontos com mudança de tendência. Em seguida, o AAPC é estimado como uma média ponderada do APC estimado em cada segmento, usando os comprimentos do segmento como pesos. O número de pontos de junção é obtido usando um teste de

permutação por meio de reamostragem de Monte Carlo (KIM et al., 2000). Uma vez que o número  $k$  de pontos de junção tenha sido obtido, os diferentes modelos com  $k$  pontos de junção são comparados estimando seu Critério de Informação Bayesiano (BIC) (ZHANG; SIEGMUND, 2007).

Para calcular o APC, o seguinte modelo foi usado para estimar o CKDMR em cada ano:

$\text{Ln}(Y_x) = b_0 + b_1x$ , onde  $\text{Ln}(Y_x)$  é o logaritmo natural do CKDMR no ano  $x$ .

Em seguida, o APC do ano  $x$  para o ano  $x+1$  é:

$$APC = \frac{\exp(b_0 + b_1(x + 1)) - \exp(b_0 + b_1x)}{\exp(b_0 + b_1x)} \times 100 = (\exp(b_1) - 1) \times 100$$

Onde  $b_0$  é o valor da intercepção e  $b_1$  é o coeficiente  $x$  determinado pela Regressão de Poisson do ano  $x$  para o ano  $x+1$ .

E o AAPC é calculado da seguinte forma:

$$AAPC = \left( \frac{\exp(s_1 * APC1 + s_2 * APC2 + \dots + s_n * APCn)}{\exp(s_1 + s_2 + \dots + s_n)} - 1 \right) \times 100$$

Onde  $s_1 \dots s_n$  é o número do ano de cada segmento entre o ponto de junção determinado pelo teste de permutação.  $APC1$ - $APCn$  é o valor do APC em cada segmento.

#### 4.1.4.2. ANÁLISE DE TENDÊNCIA TEMPORAL DO IDH COMO VARIÁVEL PREDITORA

A associação entre os valores anuais de IDH no Brasil e a CKDMR em cada grupo etário em ambos os sexos e suas diferentes regiões no Brasil foi avaliada usando modelos ARIMA (em inglês *AutoRegressive Integrated Moving Average model*) de série temporal com regressor, que podem ser descritos através da seguinte fórmula:

$$\hat{Y}_t - \Theta_1 Y_{t-1} = \mu - \Phi_1 e_{t-1} + \beta(X_t - \Theta_1 X_{t-1})$$

Onde nossa análise de tendência temporal de IDH corresponde a:  $X$ =IDH,  $\beta$ = coeficiente de IDH,  $e$ =erro,  $Y$ = CSMR estimado,  $\Theta$ = coeficiente de inclinação,  $\Phi$ = coeficiente de erro (“ARIMA models with regressors”, [s.d.]).

#### 4.1.4.3. AJUSTE DE COMPARAÇÃO MÚLTIPLA PAREADA

Para comparar a proporção de mortes na população por diferentes regiões em cada grupo etário, utilizou-se o teste qui-quadrado. Para correção para comparações múltiplas, utilizamos o procedimento de Bonferroni. Como fizemos 75 comparações, o

novo valor de p significativo é <0,0007.

#### **4.1.4.4. ESTIMATIVA DE CURVA PARA ANÁLISE REGIONAL (PAISES) (SEM CORRELAÇÃO ESPACIAL) NO MESMO PERÍODO**

Para estimar a correlação entre o IDH e a CKDMR nos mesmos períodos (2000 e 2016) usando os Países Europeus e o Brasil, usamos a função CURVEFIT do SPSS para determinar o melhor modelo de curva para nossos dados. Testamos modelos lineares, logarítmicos, inversos, quadráticos, cúbicos, de potência, compostos e em forma de S. O modelo quadrático foi selecionado devido ao maior R<sup>2</sup> (coeficiente de determinação). Para nossos dados, o modelo de curva quadrática é descrito pela seguinte fórmula:

$$Y = b_0 + (\beta_1 * x) + (\beta_2 * x^2).$$

Onde nossa análise regional de IDH corresponde a X=IDH,  $\beta_n$ = coeficientes de IDH, Y= CKDMR estimado (“Curve Estimation - IBM Documentation”, [s.d.]).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20 e o programa de regressão Joinpoint (V4.8.0.1, National Cancer).

## **4.2. ESTUDO DE COORTE**

### **4.2.1. TIPO DE ESTUDO**

Estudo observacional analítico, tipo análise de sobrevivência, retrospectivo, de uma coorte de pacientes pediátricos até 18 anos completos com doença renal crônica terminal admitidos na clínica de diálise para seu tratamento.

### **4.2.2. LOCAL DE ESTUDO**

O estudo de análise de sobrevivência foi realizado com dados dos pacientes acompanhados na clínica GAMEN (Grupo de Assistência Médica Nefrológica Ltda.), unidade de diálise conveniada com o SUS, utilizando os dados coletados dos prontuários de pacientes pediátricos com idade até 18 anos completos admitidos nesta unidade para tratamento dialítico.

A clínica GAMEN possui uma sala de diálise pediátrica inaugurada em

novembro de 2001, dispondo de profissionais em nefrologia e atuando como centro de referência para diálise de pacientes pediátricos e adultos, recebendo pacientes de diversas localidades do Estado do Rio de Janeiro.

#### 4.2.3. POPULAÇÃO ELEGÍVEL E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foi constituída por:

- crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica dialítica
- idade até 18 anos completos
- acompanhados nesta unidade desde novembro de 2001 até abril de 2020.

#### 4.2.4. COLETA DE DADOS

Foi realizado através do levantamento dos dados dos prontuários dos pacientes elegíveis para o estudo e registro das variáveis no Instrumento de Coleta de Dados.

#### 4.2.5. VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis estudadas são apresentadas no **quadro 3**.

**Quadro 3** – Variáveis do estudo.

Variável	Tipo	Resposta
Sexo	Categoria nominal	Masculino / Feminino
Idade	Continua	0 a 18 anos
Tipo de terapia na admissão	Categoria nominal	Hemodiálise / Dialise peritoneal
Grupo sanguíneo	Categoria nominal	A / B / AB / 0
Doença de base	Categoria nominal	CAKUT / GNC / Indeterminada / SHU / S Alport / S DRESS / Necrose cortical / Nefrectomia
Peso seco	Continua	
Altura	Continua	
IMC	Continua	
Resultados de exames: Hemoglobina / hematócrito / ureia / creatinina / PTH /	Continua	

ferritina / albumina / relação cálcio x  
fósforo / Kt/V / IRU

Desfecho

Categoria nominal

Maioridade / Transplante /  
Abandono ou Transferência /  
Retorno ao tratamento  
conservador / Óbito

IMC – Índice de massa corporal =  $\text{Peso seco (kg)} \times \text{altura (m}^2\text{)}$ ; PTH – Paratormônio; Kt/V – Fórmula matemática para avaliação da adequação da diálise, sendo **K** = depuração - a quantidade de ureia que seu dialisador pode remover (litros / minuto); **T** = tempo - a duração do tratamento (minutos); **V** = volume - a quantidade de fluido corporal (litros); IRU – Índice de redução da ureia, sendo (ureia pré diálise – ureia pós diálise) / ureia pré diálise; CAKUT – *Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*; GNC – Glomerulonefrite crônica; SHU – Síndrome Hemolítico Urêmica; S DRESS - *Drug Reaction with Eosinofilia and Systemic Symptoms*

#### 4.2.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

##### 4.2.6.1. DEFINIÇÕES

- Sobrevida global: é a medida da probabilidade de sobrevida livre de mortes em 5 e 10 anos a partir do nascimento.

##### 4.2.6.2. EVENTOS E CENSURAS

- Evento: data da morte por qualquer causa.
- Censura: data da perda do acompanhamento ou da última consulta ou da ida para centro de transplante renal ou transferência para outra unidade de dialise ou retorno ao tratamento conservador ou data em que completa 19 anos.

##### 4.2.6.3. MEDIDAS DE FREQUÊNCIA

- Variáveis numéricas: médias (desvio padrão) e medianas (intervalo interquartil e *range*). Para cálculo de significância estatística em variáveis com distribuição normal será usado o teste *T student*. Para variáveis que não atendam aos requisitos para distribuição normal, o teste Mann-Whitney para dois grupos e Kuskal-wallis ou teste mediana para 3 ou mais grupos de comparação.
- Variáveis categóricas: percentual em cada grupo, riscos. Teste de exato de Fisher ou qui-quadrado.

#### **4.2.6.4. ANÁLISE DE SOBREVIDA**

Para o cálculo de probabilidade de sobrevida global, utilizamos o método de Kaplan-Meier, univariável, bivariado e estratificado. Utilizamos o teste de log-Rank para avaliar a significância estatística das diferenças encontradas.

Para análise multivariada utilizamos método da regressão dos riscos proporcionais de Cox, univariado e multivariado. Para escolha dos modelos explicativos parcimoniosos, utilizamos o método por etapas (*stepwise*), regressivo (*backward*), usando a razão de verossimilhanças entre os modelos em cada etapa. O pressuposto da proporcionalidade entre os azares foi testado.

#### **4.2.6.5. PROCESSAMENTO DE DADOS**

Os dados foram codificados e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel 16.0 (Office 365) e processados através do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 para Windows.

### **5. ASPECTOS ÉTICOS**

#### **5.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

O presente projeto foi elaborado em consonância com o estabelecido na Resolução 466/12 do CONEP/ Ministério da Saúde e suas complementares. Foi iniciado após aprovação pelo Sistema CEP/CONEP em 27/05/2019 sob os pareceres consubstanciados número 3.350.927 (Apêndice A) e número 6.162.077 (Apêndice C)

O pesquisador principal assinou um termo de compromisso para utilização dos dados constantes no prontuário médico (Apêndice B) e dos dados utilizados do sistema de saúde DATASUS (Apêndice D).

#### **5.2. RISCOS E DESCONFORTO**

Apontamos como risco e desconforto do estudo a quebra de confidencialidade dos dados obtidos, que foram minimizados pela não identificação dos pacientes. Todos os demais riscos possíveis decorrem da evolução e terapêutica da doença independentemente da participação da criança no estudo.

Não foram realizados exames adicionais exclusivos para fins da pesquisa, apenas os já solicitados para diagnosticar e acompanhar o tratamento da doença renal crônica dialítica.

Os pacientes não tiveram ganhos ou gastos financeiros para participar desta pesquisa. Também não foram necessárias visitas extras ao hospital devido à pesquisa. Se houve algum dano devido à participação na pesquisa, houve garantias de assistência total e gratuita, indenização e pagamento das despesas.

### **5.3. CONFIDENCIALIDADE DA INFORMAÇÃO**

Todos os pacientes foram incluídos no banco de dados sob um código alfanumérico, cuja confidencialidade será mantida sob responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

### **5.4. RESPONSABILIDADES DOS PESQUISADORES**

Foi realizada troca de experiências obtidas, favoráveis ou não, com os demais profissionais de saúde, através de divulgação em publicações e eventos científicos.

Os pesquisadores se comprometeram a cumprir os termos descritos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

### **5.5. RESPONSABILIDADES SOBRE O PACIENTE**

Trata-se de um projeto cujos resultados deverão trazer uma melhor compreensão sobre dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais da doença renal crônica dialítica, visando aumentar os conhecimentos sobre a evolução desta doença e seu acompanhamento.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. ESTUDO POPULACIONAL**

Dados da mortalidade relacionada à DRC no Brasil em crianças e adolescentes, a partir de dados do DATASUS, no período de 1996 a 2017, são descritos no trabalho submetido, apresentado a seguir.

## **6.2. ARTIGO EM SUBMISSÃO**

**Kidney Medicine**  
**Pediatric chronic kidney disease mortality in Brazil: a time trend analysis**  
--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	KIDNEYMED-D-23-00197
<b>Article Type:</b>	Original Research
<b>Full Title:</b>	Pediatric chronic kidney disease mortality in Brazil: a time trend analysis
<b>Order of Authors:</b>	Arnauld Kaufman, MD André L Barreira, PhD Marcelo GP Land, Full Professor
<b>Suggested Reviewers:</b>	n/a n/a
<b>Opposed Reviewers:</b>	

## **Pediatric chronic kidney disease mortality in Brazil – a time trend analysis**

**Arnauld Kaufman<sup>1¶&\*</sup>, André L Barreira<sup>2&</sup>, Marcelo GP Land<sup>3¶&</sup>**

**Federal University of Rio de Janeiro**

**<sup>1</sup> Pediatric Nephrology Service, Childcare and Pediatrics Institute Martagão Gesteira and Clinical Medicine Graduate Medical Program, UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil. ORCID 0000-0002-3654-0709**

**<sup>2</sup> Nephrology Service, Clementino Fraga Filho University Hospital, UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil. ORCID 0000-0002-0989-2629**

**<sup>3</sup> Pediatric Department, Medical School and Clinical Medicine Graduate Medical Program, UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil. ORCID 0000-0001-9792-3167**

**\* Corresponding author:**

**[arnauldkaufman@gmail.com](mailto:arnauldkaufman@gmail.com)**

Author contributions:

**¶**These authors performed the material preparation, data collection, and analysis.

**\***This author wrote the first draft of the manuscript.

**&**These authors contributed to the study's conception and design, commented on previous versions of the manuscript, and read and approved the final manuscript.

Acknowledgments:

The authors would like to thank the Internal Medicine Postgraduate Program of the Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro (FM/UFRJ) for all the resources provided for the study, and Conrado Lysandro Rodrigues Gomes for suggestions.

## 1. Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is an important noncommunicable disease with a rising worldwide, becoming a global public health problem. There are few studies about this problem, especially in low- and middle-income countries (LMIC), including Brazil, an upper-middle-income country.

We calculated the cause-specific mortality rates for pediatric CKD patients (CKDMR) from 0 to 19 years old, based on the 10<sup>th</sup> revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) and the Global Burden of Diseases Injuries and Risk Factors Study's (GBD) list. We obtained results from the data from the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS) from 1996 to 2017. The Poisson and Joinpoint regression analyses estimated the average annual percentage changes (AAPCs). The annual human development indexes (HDI) values and the number of deaths from each age group in Brazil and its different regions were assessed using the time series autoregressive integrated moving average (ARIMA) models.

There were 8838 deaths in a pediatric and adolescent population of about  $1.485 \times 10^9$  person-years observed in Brazil from 1996 to 2017. Our results demonstrated a significant increase in the AAPC in Brazil's less than 1-year-old age group and a decrease in children from 5 to 19 years old.

Overall, we observed a positive association between CKDMR and HDI in children less than 1-year-old and a negative association in the age groups from 5 to 19 years old. Brazilian results compared with the WHO European Region from GBD Study 2016 showed a similar inverse relationship between HDI and CKDMR.

Keywords: trend analysis; average annual percentage change; chronic kidney disease; mortality.

## 2. Introduction

CKD is a progressive and irreversible disorder that reduces life quality and expectancy at all ages[1,2]. The prevalence of CKD is rising worldwide, becoming a public health problem predominantly in LMIC[1,3–5]. Clinical trials, outcome studies, and registries in LMICs are scarce, predominantly involving children and adolescents[6–8].

In LMICs, there is a growth in non-communicable diseases as a result of urbanization and a demographic transition, which refers to the shift in vital rates from high to low fertility rates and mortality, with a change in mortality rates causes to chronic and non-communicable diseases' predominance[9,10]. These demographic and disease transitions have produced an increase in kidney disease[6],

The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors studies have estimated the mortality rates in children from 5 to 14 years of age from 1990 to 2016, in 51 countries in the WHO European Region, with substantial diversity in terms of socioeconomic and health risks between the countries[11].

In Brazil, we also observe diversity in the regions associated with the demographic transition that occurs faster in the southeast (SE) with stabilization of mortality rates, compared to the north (N) and northeast (NE) areas with remaining signs of regional inequality, when occurs a significant drop of mortality rates[12]. The distribution of professionals and resources in the Brazilian health system is concentrated in the large metropolitan regions, predominantly located in the southeast region[13].

This study aimed to report the prevalence of pediatric CKD mortality in Brazil, using data from the Department of Informatics of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), from 1996 to 2017. We studied the CKD mortality in 5 pediatric age groups and comparing in the country and all the regions of Brazil, with European dates,

kindly provided by the authors[11].

### 3. Methods

#### 3.1 Data sources

Brazil is the largest country in South America and the 5<sup>th</sup> in the world, with more than 207 million people in 2017, and a population density of 24.40 persons/km<sup>2</sup>. The country is geopolitically divided into 5 macro-regions presented in Table 1[12,14].

*Insert Table 1 here.*

CKDMR was estimated based on the 10<sup>th</sup> revision of the International Classification of Diseases [ICD-10], using the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study for causes of death diagnostic codes for CKD listed in Table 2 [11,15]. These data were retrieved from the database of the Mortality Information System (*Sistema de informação de mortalidade – SIM*) from the DATASUS, from 1996 to 2017[16].

*Insert Table 2 here.*

Other variables studied were the annual population of Brazil and its regions, sex, and age divided into the age groups of children less than 1 year, 1 to 4 years, 5 to 9 years, 10 to 14 years, and 15 to 19 years, and the HDI for Brazil, published annually and extracted from the Human Development Indices and Indicators: 2018 Statistical Update[17] website.

#### 3.2 Statistical analysis

##### 3.2.1. Time trend analysis

CKDMR was calculated for each age group (less than 1 year, 1 to 4, 5 to 9, 10 to 14, and 15 to 19) for Brazil as a whole and its different regions and expressed per 100 000 children per year. The APC and AAPC of each CKDMR were estimated using the Poisson regression analysis, while the presence of possible breaks in the temporal trends

was assessed with the Joinpoint regression analysis. To identify changes in mortality rate trends, Joinpoint regression was estimated for every age and sex group by using the Joinpoint Regression Program, Version V4.8.0.1 (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute). In brief, by using mortality rates as inputs, this method identifies the year(s) when a trend change is produced, calculates the APC in rates between trend-change points, and it also estimates the AAPC in the whole period studied. When there are no join points (i.e., no changes in trend), APC is constant, so it equals the AAPC. Otherwise, the whole period is segmented by the points with a trend change. Then, AAPC is estimated as a weighted average of the estimated APC in each segment by using the segment lengths as weights. The number of join points is obtained using a permutation test via Monte Carlo resampling[18]. Once the number  $k$  of join points has been obtained, the different models with  $k$  join points are compared by estimating their Bayesian Information Criterion (BIC)[19].

To calculate the APC, the following model was used to estimate the CKDMR in each year:

$\text{Ln}(Yx) = b_0 + b_1x$ , where  $\text{Ln}(Yx)$  is the natural logarithm of the CKDMR in year  $x$ .

Then, the APC from year  $x$  to year  $x+1$  is:

$$APC = \frac{\exp(b_0 + b_1(x + 1)) - \exp(b_0 + b_1x)}{\exp(b_0 + b_1x)} \times 100 = (\exp(b_1) - 1) \times 100$$

Where  $b_0$  is the value of the intercept and  $b_1$  is the coefficient  $x$  determined by the Poisson Regression from year  $x$  to year  $x+1$ .

And the AAPC is calculated as follows:

$$AAPC = \left( \frac{\exp(s_1 * APC1 + s_2 * APC2 + \dots + s_n * APCn)}{\exp(s_1 + s_2 + \dots + s_n)} - 1 \right) \times 100$$

Where  $s_1 \dots s_n$  is the number of the year of each segment between the joint point

determined by the permutation test. APC1-APCn is the value of APC in each segment.

Time trend analysis for HDI regressor

The association between the annual HDI values in Brazil and the CKDMR in each age group in both sexes and its different regions in Brazil was assessed using the time series ARIMA models with regressor, which can be described by the following formula:

$$\hat{Y}_t - \Theta_1 Y_{t-1} = \mu - \Phi_1 e_{t-1} + \beta(X_t - \Theta_1 X_{t-1})$$

Where our HDI time trend analysis corresponds to  $X$ =HDI,  $\beta$ = HDI coefficient  $e$ =error,  $Y$ = estimated CSMR,  $\Theta$ =slope coefficient,  $\Phi$ = error coefficient[20].

### 3.2.2. Pairwise multiple comparison adjustment

To compare the proportion of death in the population by different regions in each age group, the chi-square test was used. To correct multiple comparisons, we use the Bonferroni procedure. As we made 75 comparisons, the new significant p-value cutoff is  $\leq 0.0007$ .

### 3.2.3. Curve estimation to regional (countries) analysis (no spatial correlation) in the same period

To estimate the correlation between the HDI and CKDMR in the same periods (2000 and 2016) using the European Countries and Brazil, we use the CURVEFIT function of SPSS to determine the best curve model for our data. We have tried linear, logarithmic, inverse, quadratic, cubic, power, compound, and S-curve models. The quadratic model was selected because of the higher R2 (coefficient of determination). For our data, the quadratic curve model is described by the following formula:

$$Y = b_0 + (\beta_1 * x) + (\beta_2 * x^2).$$

Where our HDI regional analysis corresponds to  $X$ =HDI,  $\beta_n$ = HDI coefficients,

Y= estimated CKDMR[21].

Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS Statistics 20 software and the Joinpoint regression program (V4.8.0.1, National Cancer).

#### 4. Results

We observed a group of approximately  $1.485 \times 10^9$  pediatric and adolescent person-years in Brazil from 1996 to 2017, distributed as follows:  $0.069 \times 10^9$  from less than 1 year old,  $0.281 \times 10^9$  from 1 to 4 years,  $0.363 \times 10^9$  from 5 to 9 years,  $0.384 \times 10^9$  from 10 to 14 years, and  $0.388 \times 10^9$  from 15 to 19 years (Table 3).

*Insert Table 3 here.*

##### 4.1. CKD mortality comparison in Brazil and regions

The CKDMR in the period from 1996 to 2017 in the age groups less than 1-year-old, 1 to 4 years, 5 to 9 years, 10 to 14 years, and 15 to 19 years related to Brazil and its regions (N, NE, SE, S, and CW) were compared by the chi-square test for two samples (Table 4).

*Insert Table 4 here.*

The results of the comparison of the S, SE, and CW regions show no statistical differences with each other as well as the comparison between the N and NE regions. The S, SE, and CW regions have a higher HDI compared to the N and NE regions. These regions have a greater CKDMR but a smaller AAPC in the under-1-year age group compared to the N and NE regions. Additionally, there is a more significant reduction in AAPC in groups above 5 years old in the S, SE, and CW regions. All regions did not show any difference in the group of children aged between 1 and 4 years old. The SE and NE regions, which are the most populated in Brazil and represent the most and least developed areas, exhibited more pronounced disparities.

##### 4.2. Time trends

Analyzing each age group, there is a significant increase in the AAPC from 1996 to 2017 in the less than 1 year age group in Brazil and its regions (AAPC between 4.3 and 1.7), except in the SE region where it was observed stability in the period ( $p = 0.082$ ) (table 2). The estimated annual percent changes of CKDMR from the segmented regression annual percentage changes analyses (sAPC) are presented in Table 5.

*Insert Table 5 here.*

In the 1 to 4 years range, we observed stability in the AAPC in Brazil and its regions.

For the 5 to 9 years group, we observed a decrease in the AAPC in Brazil (AAPC -1.6 95% CI -2.6 to -0.6  $p=0.025$ ) and in the SE region (AAPC -3.7 95% CI -5.1 to -2.2  $p=0.012$ ), remaining stable in other regions.

In the range of 10 to 14 years, we observed a decrease in AAPC in Brazil (AAPC -3.3 95% CI -5.0 to -1.5  $p=0.024$ ), in the NE region (AAPC -1.8 95% CI -3.3 to -0.3  $p=0.044$ ) and S region (AAPC -2.8 95% CI -5.0 to -0.4  $p=0.044$ ), with a downward trend in the SE region (AAPC -5.9 95% CI -11.8 to 0.3  $p=0.069$ ) and stability in other regions.

For the 15 to 19 years group, we observed a decrease in AAPC in Brazil (AAPC -2.1 95% CI -3.6 to -0.5  $p=0.041$ ), in the SE region (AAPC -3.1 95% CI -4.9 to -1.2  $p=0.028$ ) and the CW region (AAPC -3.0 95% CI -4.4 to -1.5  $p=0.018$ ), with stability in the other regions.

The chart of Joinpoint regression analysis for APC and AAPC for Brazil and its 5 age groups is shown in Fig 1A.

*Insert Figure 1 here.*

#### 4.3. CKD mortality rates adjusted by HDI (Time trend regression analysis)

Time trend regression analysis is presented in Table 6. It showed a statistically

significant positive association between CKDMR in the age group of children less than 1 year in Brazil and its regions and the HDI (Brazil HDI regression coefficient 1.206, 95% CI 0.940 to 1.472  $p<0.001$ ; N region HDI regression coefficient 0.849, 95% CI 0.396 to 1.303  $p=0.002$ ; NE region HDI regression coefficient 1.232, 95% CI 0.760 to 1.704  $p<0.001$ ; region SE HDI regression coefficient 1.141, 95% CI 0.593 to 1.690  $p=0.001$ ; region S HDI regression coefficient 1.420, 95% CI 0.579 to 2.260  $p=0.003$ , and CW region HDI regression coefficient 1.465, 95% CI 0.418 to 2.511  $p=0.013$ ).

*Insert Table 6 here.*

Analyzing the 1 to 4 years range, there is no association between mortality rates in Brazil and its regions and the HDI.

In the age group 5 to 9 years, we observed a negative association with statistical significance in Brazil (HDI regression coefficient -0.051, 95% CI -0.077 to -0.025  $p=0.001$ ) and in the SE region (HDI regression coefficient -0.092, 95% CI -0.126 to -0.059  $p<0.001$ ).

The age group 10 to 14 years shows negative correlation with statistical significance in Brazil (HDI regression coefficient -0.113, 95% CI -0.157 to -0.069  $p<0.001$ ), NE region (HDI regression coefficient -0.088, 95% CI -0.159 to -0.018  $p=0.024$ ), SE region (HDI regression coefficient -0.165, 95% CI -0.227 to -0.103  $p<0.001$ ), and S region (HDI regression coefficient -0.104, 95% CI -0.173 to -0.036  $p=0.007$ ).

The analysis of the 15 to 19 age group shows a negative association with statistical significance in Brazil (HDI regression coefficient -0.167, 95% CI -0.260 to -0.074  $p=0.002$ ), N region (HDI regression coefficient -0.140, 95% CI -0.266 to -0.014  $p=0.042$ ), SE region (HDI regression coefficient -0.250, 95% CI -0.388 to -0.112  $p=0.002$ ), region S (HDI regression coefficient -0.132, 95% CI -0.247 to -0.017

$p=0.036$ ) and region CW (regression coefficient  $-0.317$ , 95% CI  $-0.464$  to  $-0.170$   $p<0.001$ ).

The chart for CKDMR time trend adjusted by HDI for Brazil and its 5 age groups are shown in Fig 1B.

#### 4.4. Regional correlation of CKDMR and HDI in different countries at two time periods in two different years (2000 and 2016)

We analyzed the correlation of HDI and CKDMR with the data contained in the supplementary material of the article “Causes of death among children aged 5 to 14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016” [11] with the authors' permission. We used annual HDI values in the years 2000 and 2016 and the number of deaths from CKD in Europe and its various countries listed in the study, and in Brazil. The results are presented in Fig 2 with the curve estimated with a quadratic model, indicating an inverse relationship between HDI and CKD mortality in the countries studied.

*Insert Figure 2 here.*

## 5. Discussion

A demographic and epidemiological transition observed in low- and middle-income countries has produced a growing burden of non-communicable diseases and a decline in infectious diseases, associated with increasing urbanization, inadequate sanitation, suboptimal infection control and reproductive health, environmental hazards, and changes in lifestyle and diet observed in these populations [6]. The World Bank's data qualifies Brazil as an upper-middle-income country [22].

A public health care system was implemented in Brazil in the year 1990 named Brazilian Unified Health System (*SUS - Sistema Único de Saúde*), with the principles of universality, integrality, equity, decentralization, and social participation [23]. In the

2000s, Brazil observed a combination of social and economic policies with growth in income and education, associated with regional developmental strategies. It resulted in a reduction in poverty and inequalities associated with a better distribution of income in the population, and a slowing in population growth because of lower fertility [24]. Unfortunately, as observed in low- and middle-income countries, it often exhibits a lack of evidence-based policy and care provisions, shortage and maldistribution of care providers, absence of organized primary care in many counties, fragmentation, and disparities in access and quality, and reliance on unproven therapies [25].

Between 1990 and 2015, Brazil made significant progress in reducing the mortality rate among children under the age of 5, achieving a reduction of 67.6%. During this period, there was a shift in the leading cause of death for this age group, with congenital anomalies becoming the second most prominent cause by 2015 [26].

Among these congenital anomalies, one of particular concern is the occurrence of kidney and urinary tract anomalies, collectively known as congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). This condition has emerged as a significant contributor to chronic kidney disease (CKD) in children, highlighting its importance in healthcare [27].

CKD is a noncommunicable disease recognized as a major public health issue worldwide, representing the twelfth leading cause of death in 2017 [28], with the fastest growth occurring in low-income and middle-income countries. A reduced life expectancy and an impaired quality of life are observed because of the higher risk observed for cardiovascular disease and infections [1].

The CKD in pediatrics is associated with genetic background predisposition, low birth weight, inadequate diets, infectious diseases, and exposures to toxins, with an incidence and prevalence rising strongly associated with lower socioeconomic status

and ethnic groups [29].

Kidney failure is the most severe form of CKD, and it often needs the use of kidney replacement therapy (KRT), including dialysis and kidney transplantation. In Brazil, the KRT procedures are classified as complex, involving high technology and excessive cost. They are offered by SUS through the public administration and private companies with or without profit, called complementary networks. The public administration accounts for 13%, while the private companies with profit account for 62% of the KRT [30].

Almost 65% of Brazil's dialysis units are located in the S and SE regions [13]. These KRT procedures were contracted with health services according to the provider's offer, and their access has always occurred through spontaneous demand, not through regulation. It makes the distribution of health services and equipment unequal, creating regional inequalities, which haven't been solved by SUS until these days [31]. The increase in the supply of KRT treatments in Brazil by the private system under the regulation of SUS allowed greater access for the population.

Our study demonstrated a positive correlation between the mortality in children less than 1 year old and HDI in all regions of Brazil, probably related to the greater diagnosis of CKD in this age group by the improvement in health care and awareness of CKD, associated with the difficulties related to the management and treatment of this age group. This improvement has also led to a negative correlation between the mortality in ages 5 to 9 years old and HDI in Brazil and SE region, a negative correlation in Brazil and NE, S and SE regions for the 10 to 14 years old group, and in Brazil, N, S, SE, and CW regions for the 15 to 19 years old group. We observed stability in the mortality of children between 1 and 4 years of age. It could be the result of an improvement in the diagnosis of CKD and a real increase of cases due to

epidemiological transition as hypothesized for the increase of mortality in the age group under 1 year, associated with a probable improvement in the treatment of CKD as proposed for the decreasing of mortality in the age groups over 5 years of age. The demographic and epidemiologic transition occurred more quickly in the SE, CW, and S regions, while in the N and NE, we are still able to see signs of our regional inequality. The mortality rates are already stabilized in the SE, while a significant drop still occurs in the NE and N. This could be explained by the hypothesis that the epidemiological transitions are still in the course in NE and N, while this transition is probably close to being consolidated in SE, CW, and S regions. Another reason could be the crescent number of patients with CKD diagnosis and larger access to the management and treatment available for this disease in the more developed regions of Brazil, resulting in a decline in mortality rates.

The results obtained in our study compared with European data [11] confirm the correlation between the increase in the HDI and the decrease in the mortality rates in these countries. Mortality rates and HDI in 2000 and 2016 for Brazil and Europe are presented in Tables 7 and 8.

*Insert Tables 7 and 8 here.*

The main paper's limitation originated from the fact that it is a descriptive study. This type of design is more appropriate to hypothesis rising to be explored in further analytical design, i.e., cohort or case-control studies.

Another limitation pointed out in our study arises from the ecological fallacy, which results from causal inference regarding individuals based on observations of groups and stems from the heterogeneity of the distribution and exposure to the factors under study and confounders within the groups [32].

The data obtained from the SIM of DATASUS relies on the quality of

completion of death certificates, the causal linkage between the reported ICD-10 and the mortality event, incorrectly generated and entered data in the system, lack of data, and the absence of individual patient information. The SIM of Brazil has been evaluated by WHO as an intermediate quality system [33].

As we know HDI is a proxy variable in our study and some hypotheses can be raised to be investigated in further analytical studies to explain its correlation with CKDMR estimated.

The HDI does not include indicators of inequalities within countries or regions, such as access to healthcare or the quality of services provided to the population, which limits the relevant socioeconomic variables for studying mortality in pediatric CKD. For example, in recent years, there has been a substantial increase in the number of graduated physicians and an increase in regulated medical courses in Brazil. Unfortunately, Brazil has an irregular distribution, with predominance in the capitals and the southeast region. Few Brazilian states have a homogeneous distribution of general practitioners or specialists between the capital and inner cities.

CKD in childhood presents with often nonspecific signs and symptoms such as anemia, hypertension, and growth retardation. As a result, several children with CKD die without a diagnosis. The cases diagnosed with CKD end up being transferred to the large centers, mainly in the SE region, which promotes the migration of the child and family members for care and treatment in this region, being registered as belonging to the region to which they migrated and not the original region [34].

## 6. Conclusions

The CKDMR is still unacceptably high in Brazil. It is imperative to reduce the CKD mortality rate in children and adolescents in our country, especially in less populated regions with improved access to specialized health services, through a set of public

policies: the improvement of programs for prevention and diagnosis of CKD in primary care level, assessment for the management of risk factors to decrease disease progression and treatment for the causes and complications of CKD and increasing access to KRT. These measures can improve the treatment of one of Brazil's important causes of non-communicable diseases.

## 7. References

1. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *The Lancet*. 2017;390: 1888–1917. doi:10.1016/S0140-6736(17)30788-2
2. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375: 2073–2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
3. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388: 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6
4. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011;80: 1258–1270. doi:10.1038/ki.2011.368
5. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80: 17–28. doi:10.1038/ki.2010.483
6. Jha V, Arici M, Collins AJ, Garcia-Garcia G, Hemmelgarn BR, Jafar TH, et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;90: 1164–1174. doi:10.1016/j.kint.2016.09.009
7. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Courville de Vaccaro K, et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26: 2621–2633. doi:10.1681/ASN.2014101017
8. Swanepoel CR, Wearne N, Okpechi IG. Nephrology in Africa—not yet uhuru. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9: 610–622. doi:10.1038/nrneph.2013.168
9. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31: 868–874.

doi:10.1093/ndt/gfv466

10. McCracken K, Phillips DR. Demographic and Epidemiological Transition. In: Richardson D, Castree N, Goodchild MF, Kobayashi A, Liu W, Marston RA, editors. *International Encyclopedia of Geography: People, the Earth, Environment and Technology*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. pp. 1–8. doi:10.1002/9781118786352.wbieg0063
11. Kyu HH, Stein CE, Boschi Pinto C, Rakovac I, Weber MW, Dannemann Purnat T, et al. Causes of death among children aged 5–14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2: 321–337. doi:10.1016/S2352-4642(18)30095-6
12. The Five Regions Of Brazil - WorldAtlas. [cited 28 Nov 2022]. Available: <https://www.worldatlas.com/articles/the-five-regions-of-brazil.html>
13. Neves PDM de M, Sesso R de CC, Thomé FS, Lugon JR, Nasicmento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *Braz J Nephrol*. 2020;42: 191–200. doi:10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234
14. Densidade Demográfica (População/km)<sup>2</sup>, Segundo Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação - 2017-2021. [cited 9 Apr 2023]. Available: <https://www.fapespa.pa.gov.br/sistemas/pcn2021/tabelas/2-demografia/2-densidade-demografica--2017-2021.htm>
15. World Health Organization. (2015). *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016*. World Health Organization. [cited 27 Nov 2022]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
16. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil. [cited 27 Nov 2022]. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
17. Human Development Indices and Indicators: 2018 Statistical Update. [cited 27 Nov 2022]. Available: <http://report2017.archive.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/>
18. Kim H-J, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19: 335–351. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(20000215)19:3<335::AID-SIM336>3.0.CO;2-Z
19. Zhang NR, Siegmund DO. A Modified Bayes Information Criterion with Applications to the Analysis of Comparative Genomic Hybridization Data. *Biometrics*. 2007;63: 22–32. doi:10.1111/j.1541-0420.2006.00662.x
20. ARIMA models with regressors. [cited 12 Apr 2023]. Available: <https://people.duke.edu/~rnau/arimreg.htm>
21. Curve Estimation - IBM Documentation. [cited 12 Apr 2023]. Available: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/saas?topic=features-curve-estimation>
22. Data for Brazil, Upper middle income | Data. [cited 2 Jul 2023]. Available: <https://data.worldbank.org/?locations=BR-XT>

23. OECD. OECD Reviews of Health Systems: Brazil 2021. OECD; 2021. doi:10.1787/146d0dea-en
24. Working for a more inclusive and prosperous Brazil. [cited 2 Jul 2023]. Available: <https://www.worldbank.org/en/results/2019/10/18/working-for-more-inclusive-and-prosperous-brazil>
25. Aluisio AR, Waheed S, Cameron P, Hess J, Jacob ST, Kisson N, et al. Clinical emergency care research in low-income and middle-income countries: opportunities and challenges. *BMJ Glob Health*. 2019;4: e001289. doi:10.1136/bmjgh-2018-001289
26. França EB, Lansky S, Rego MAS, Malta DC, França JS, Teixeira R, et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;20: 46–60. doi:10.1590/1980-5497201700050005
27. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the Legacy of Kidney Disease – Focus on Childhood. *Nephrol - Open J*. 2016;1: e13–e20. doi:10.17140/NPOJ-1-e005
28. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395: 709–733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
29. Correa-Rotter R, García-García G, Iñiguez JC, Ramirez-Sandoval JC. Ethnicity and Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations – An International Perspective. *Chronic Renal Disease*. Elsevier; 2015. pp. 833–842. doi:10.1016/B978-0-12-411602-3.00069-X
30. Sesso R, Lugon JR. Global Dialysis Perspective: Brazil. *Kidney360*. 2020;1: 216–219. doi:10.34067/KID.0000642019
31. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. [cited 27 Nov 2022]. Available: <http://cnes.datasus.gov.br/pages/consultas.jsp>
32. Morgenstern H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. *Annu Rev Public Health*. 1995;16: 61–81. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev.pu.16.050195.000425>
33. Apresentação - SIM - CGIAE - DAENT - SVS/MS. [cited 2 Jul 2023]. Available: <https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/>
34. Scheffer, M. et al. Demografia Médica no Brasil 2023.pdf. FMUSP, AMB; Available: [https://amb.org.br/wp-content/uploads/2023/02/DemografiaMedica2023\\_8fev-1.pdf](https://amb.org.br/wp-content/uploads/2023/02/DemografiaMedica2023_8fev-1.pdf)

Declarations

Funding: No funding.

Conflict of interest: On behalf of all authors, the corresponding author states that there

is no conflict of interest.

Ethical approval: This study was approved by the institutional ethics committee with certificate number 70604523.5.0000.5264

Brazilian region	Percentual of the Brazilian area (%)	Demographic density (persons/Km <sup>2</sup> )
North (N)	45.27	4.66
Northeast (NE)	18.30	36.89
Central-West (CW)	18.86	9.88
Southeast (SE)	10.85	94.04
South (S)	6.75	51.40

**Table 2 – CKDMR according to age groups and years for Brazil and its regions by Poisson regression**

Region/age range	Cases 1996-2017	Person-Years 1996-2017	CKDMR	AAPC (95% CI)	p
BR < 1 year	2392	69096596	3.4618	2.5 (1.4 to 4.3)	<b>0.016</b>
N < 1 year	145	7180640	2.0193	4.0 (1.7 to 6.3)	<b>0.022</b>
NE < 1 year	572	21017745	2.7215	4.3 (2.9 to 5.7)	<b>0.007</b>
SE < 1 year	1066	26582135	4.0102	1.7 (-0.2 to 3.7)	0.082
S < 1 year	373	9154909	4.0743	3.1 (1.2 to 5.1)	<b>0.025</b>
CW < 1 year	236	5161167	4.5726	2.8 (0.6 to 5.1)	<b>0.041</b>
BR 1–4 years	1065	280793381	0.3793	0.5 (-0.3 to 1.2)	0.118
N 1–4 years	140	29327330	0.4774	0.4 (-2.4 to 3.2)	0.292
NE 1–4 years	376	85567812	0.4394	1.0 (-0.6 to 2.6)	0.118
SE 1–4 years	361	107978354	0.3343	-0.1 (-1.5 to 1.3)	0.315
S 1–4 years	106	37125056	0.2855	1.0 (-2.2 to 4.4)	0.234
CW 1–4 years	82	22678740	0.3616	-1.4 (-4.2 to 1.5)	0.159
BR 5–9 years	931	363454065	0.2562	-1.6 (-2.6 to -0.6)	<b>0.025</b>
N 5–9 years	113	36964536	0.3057	-1.6 (-4.7 to 1.5)	0.144
NE 5–9 years	381	112900620	0.3375	-0.1 (-1.9 to 1.8)	0.315
SE 5–9 years	292	138531393	0.2108	-3.7 (-5.1 to -2.2)	<b>0.012</b>
S 5–9 years	85	48807761	0.1742	-1.3 (-4.7 to 2.2)	0.194
CW 5–9 years	60	26249755	0.2286	-0.4 (-3.5 to 2.8)	0.292
BR 10–14 years	1336	384560737	0.3474	-3.3 (-5.0 to -1.5)	<b>0.024</b>
N 10–14 years	139	37108479	0.3746	-1.2 (-3.6 to 1.2)	0.159
NE 10–14 years	514	120194568	0.4276	-1.8 (-3.3 to -0.3)	<b>0.044</b>
SE 10–14 years	440	148013961	0.2973	-5.9 (-11.8 to 0.3)	0.069
S 10–14 years	147	51867450	0.2834	-2.8 (-5.0 to -0.4)	<b>0.044</b>
CW 10–14 years	96	27376279	0.3507	-0.7 (-3.4 to 2.1)	0.255
BR 15–19 years	3114	387813383	0.8030	-2.1 (-3.6 to -0.5)	<b>0.041</b>
N 15–19 years	285	35520382	0.8024	-1.4 (-2.9 to -0.0)	0.059
NE 15–19 years	1074	117749091	0.9121	-0.4 (-1.6 to 0.8)	0.214
SE 15–19 years	1158	153325897	0.7553	-3.1 (-4.9 to -1.2)	<b>0.028</b>
S 15–19 years	345	53016770	0.6507	-1.6 (-3.2 to -0.0)	0.059
CW 15–19 years	252	28201243	0.8936	-3.0 (-4.4 to -1.5)	<b>0.018</b>

BR=Brazil; N=north; NE=northeast; SE=southeast; S=south; CW=Central-West; CMR=crude mortality rates; AAPC= average annual percentage changes

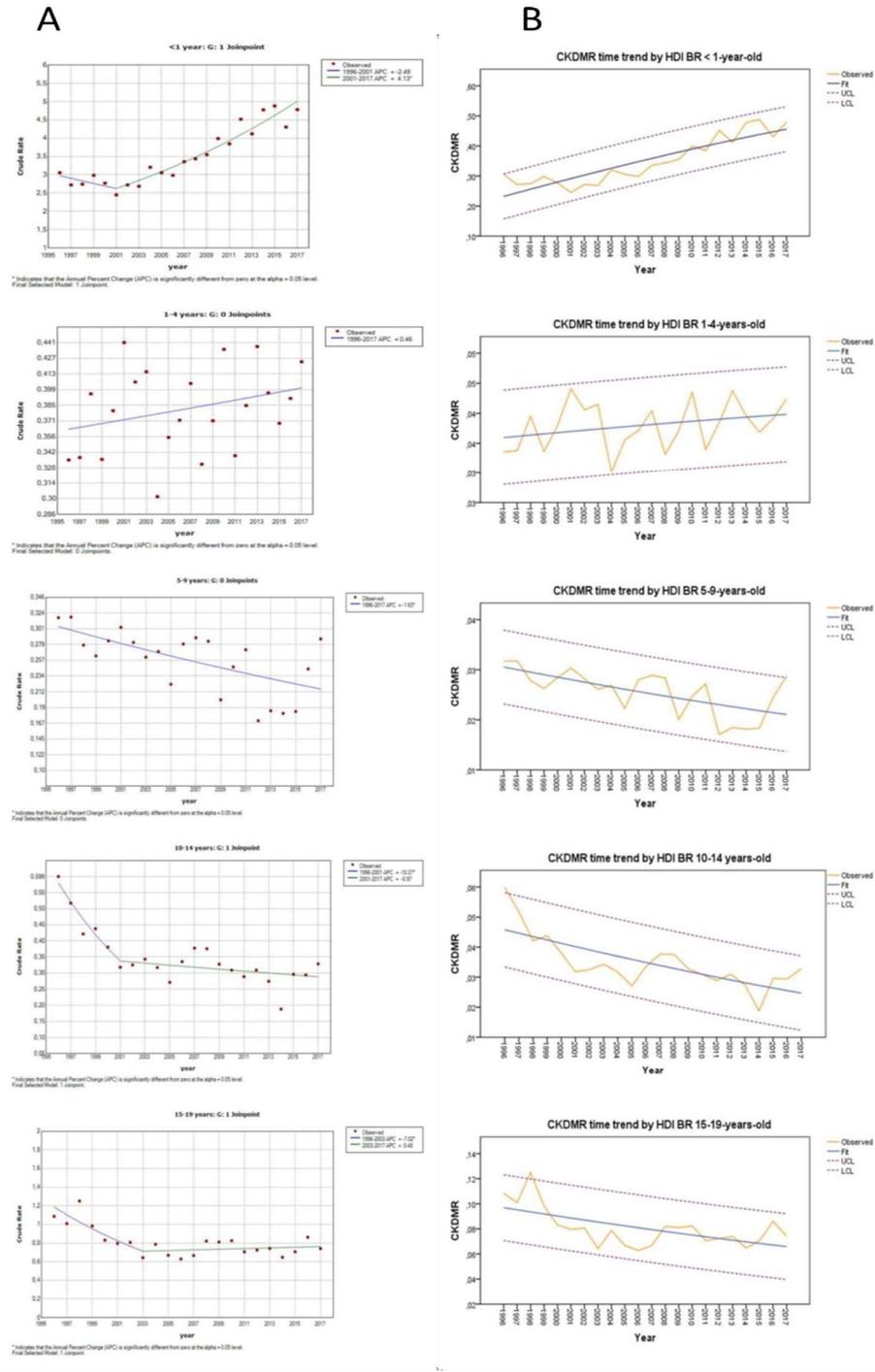
**Table 3 – CKDMR according to age groups and years for Brazil and its regions time trend regression model for HDI**

<b>Region/age range</b>	<b>Constant</b>	<b>HDI coef (95% CI)</b>	<b>p</b>
BR < 1 year	-0.477	1.206 (0.940 to 1.472)	<b>&lt;0.001</b>
N < 1 year	-0.381	0.849 (0.396 to 1.303)	<b>0.002</b>
NE < 1 year	-0.568	1.232 (0.760 to 1.704)	<b>&lt;0.001</b>
SE < 1 year	-0.379	1.141 (0.593 to 1.690)	<b>0.001</b>
S < 1 year	-0.561	1.420 (0.579 to 2.260)	<b>0.003</b>
CW < 1 year	-0.549	1.465 (0.418 to 2.511)	<b>0.013</b>
BR 1–4 years	0.024	0.021 (-0.007 to 0.049)	0.162
N 1–4 years	0.040	0.012 (-0.125 to 0.149)	0.865
NE 1–4 years	0.006	0.056 (-0.014 to 0.126)	0.134
SE 1–4 years	0.036	-0.004 (-0.055 to 0.047)	0.885
S 1–4 years	0.006	0.033 (-0.078 to 0.144)	0.566
CW 1–4 years	0.086	-0.072 (-0.186 to 0.041)	0.225
BR 5–9 years	0.061	-0.051 (-0.077 to -0.025)	<b>0.001</b>
N 5–9 years	0.072	-0.061 (-0.164 to 0.042)	0.261
NE 5–9 years	0.044	-0.015 (-0.082 to 0.051)	0.658
SE 5–9 years	0.084	-0.092 (-0.126 to -0.059)	<b>&lt;0.001</b>
S 5–9 years	0.049	-0.046 (-0.116 to 0.023)	0.207
CW 5–9 years	0.020	0.004 (-0.077 to 0.085)	0.915
BR 10–14 years	0.112	-0.113 (-0.157 to -0.069)	<b>&lt;0.001</b>
N 10–14 years	0.096	-0.086 (-0.187 to 0.016)	0.113
NE 10–14 years	0.103	-0.088 (-0.159 to -0.018)	<b>0.024</b>
SE 10–14 years	0.143	-0.165 (-0.227 to -0.103)	<b>&lt;0.001</b>
S 10–14 years	0.100	-0.104 (-0.173 to -0.036)	<b>0.007</b>
CW 10–14 years	0.039	-0.006 (-0.117 to 0.105)	0.917
BR 15–19 years	0.195	-0.167 (-0.260 to -0.074)	<b>0.002</b>
N 15–19 years	0.177	-0.140 (-0.266 to -0.014)	<b>0.042</b>
NE 15–19 years	0.120	-0.042 (-0.157 to 0.073)	0.483
SE 15–19 years	0.247	-0.250 (-0.388 to -0.112)	<b>0.002</b>
S 15–19 years	0.156	-0.132 (-0.247 to -0.017)	<b>0.036</b>
CW 15–19 years	0.308	-0.317 (-0.464 to -0.170)	<b>&lt;0.001</b>

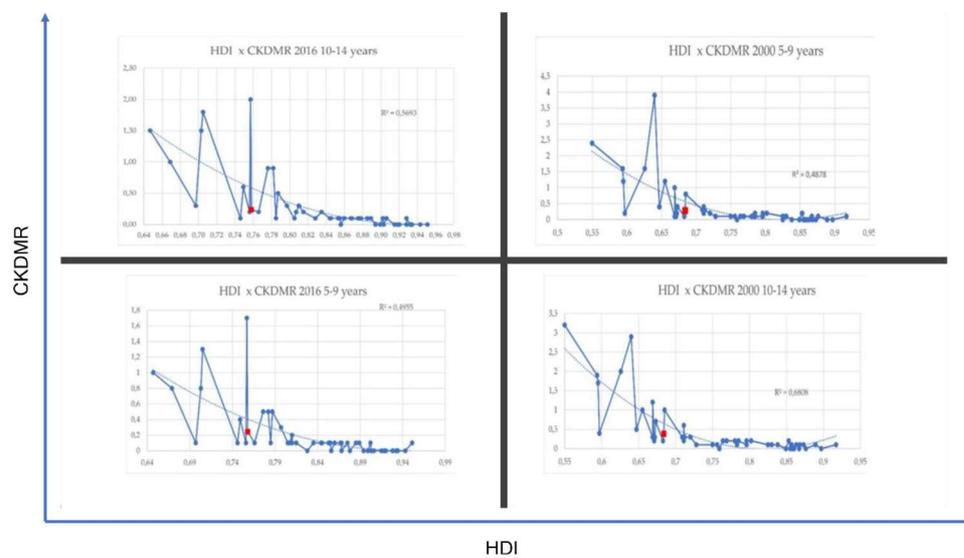
BR=Brazil; N=north; NE=northeast; SE=southeast; S=south; CW=Central-West; CMR=crude mortality rates; HDI=human development index

**Figure 1A – Joinpoint regression analysis for CKDMR APC and AAPC for Brazil and its 5 age groups.**

**Figure 1B – CKDMR time trend adjusted by HDI for Brazil and its 5 age groups**



**Figure 2 – Comparative CKDMR x HDI in Brazil and WHO European Region for ages 5–9 and 10–14 years old in 2000 and 2016**



CKDMR = CKD mortality rate; HDI = human development index

■ Brazil

<b>Supplementary Table 1: ICD-10 Version 2015</b>	
<b>Code</b>	<b>Disease</b>
D63	Anemia in chronic diseases classified elsewhere
E10.2	Type 1 diabetes mellitus with kidney complications
E11.2	Type 2 diabetes mellitus with kidney complications
E13.2	Other specified diabetes mellitus with kidney complications
E14.2	Unspecified diabetes mellitus with kidney complications.
I12	Hypertensive kidney disease
I13	Hypertensive heart and kidney disease
N02	Recurrent and persistent hematuria
N03	Chronic nephritic syndrome
N04	Nephrotic syndrome
N05	Unspecified nephritic syndrome
N06	Isolated proteinuria with specified morphological lesion
N07	Hereditary nephropathy, not elsewhere classified
N08	Glomerular disorders in diseases classified elsewhere
N15	Other tubulointerstitial kidney diseases
N18	Chronic kidney disease
Q61	Cystic kidney disease
Q62	Congenital obstructive defects of renal pelvis and congenital malformations of ureter

<b>Supplementary Table 2: Statistical significance (p-value) for CKDMR regions comparison by age groups</b>						
<b>Less than 1 year</b>						
	BR	N	NE	SE	S	CW
BR		<0.0001	<0.0001	0.0001	0.0034	<0.0001
N	<0.0001		0.0013	<0.0001	<0.0001	<0.0001
NE	<0.0001	0.0013		<0.0001	<0.0001	<0.0001
SE	0.0001	<0.0001	<0.0001		0.7921	0.0679
S	0.0034	<0.0001	<0.0001	0.7921		0.1651
CW	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0679	0.1651	
<b>1–4 years</b>						
	BR	N	NE	SE	S	CW
BR		0.0103	0.0141	0.0382	0.0052	0.6765
N	0.0103		0.4026	0.0003	<0.0001	0.0450
NE	0.0141	0.4026		0.0002	<0.0001	0.1091
SE	0.0382	0.0003	0.0002		0.1528	0.5218
S	0.0052	<0.0001	<0.0001	0.1528		0.1075
CW	0.6765	0.0450	0.1091	0.5218	0.1075	
<b>5–9 years</b>						
	BR	N	NE	SE	S	CW
BR		0.0755	<0.0001	0.0036	0.0006	0.3921
N	0.0755		0.3559	0.0007	<0.0001	0.0678
NE	<0.0001	0.3559		<0.0001	<0.0001	0.0048
SE	0.0036	0.0007	<0.0001		0.1208	0.5674
S	0.0006	<0.0001	<0.0001	0.1208		0.1057
CW	0.3921	0.0678	0.0048	0.5674	0.1057	
<b>10–14 years</b>						
	BR	N	NE	SE	S	CW
BR		0.3981	<0.0001	0.0045	0.0189	0.9296
N	0.3981		0.1655	0.0173	0.0180	0.6191

NE	< <b>0.0001</b>	0.1655		< <b>0.0001</b>	< <b>0.0001</b>	0.0738
SE	0.0045	0.0173	< <b>0.0001</b>		0.6163	0.1420
S	0.0189	0.0180	< <b>0.0001</b>	0.6163		0.1040
CW	0.9296	0.6191	0.0738	0.1420	0.1040	
<b>15–19 years</b>						
	BR	N	NE	SE	S	CW
BR		0.9903	<b>0.0003</b>	0.0751	<b>0.0002</b>	0.1024
N	0.9903		0.0542	0.3602	0.0088	0.2128
NE	<b>0.0003</b>	0.0542		< <b>0.0001</b>	< <b>0.0001</b>	0.7693
SE	0.0751	0.3602	< <b>0.0001</b>		0.0151	0.0154
S	<b>0.0002</b>	0.0088	< <b>0.0001</b>	0.0151		<b>0.0001</b>
CW	0.1024	0.2128	0.7693	0.0154	<b>0.0001</b>	

BR=Brazil; N=north; NE=northeast; SE=southeast; S=south; CW=Central-West;CKDMR=CKD mortality rates.

<b>Supplementary Table 3. Estimated annual percent changes of CKD mortality rates from the segmented regression annual percentage changes analyses (sAPC) and the conventional annual percentage changes analysis (cAPC), and average annual percentage changes analysis (AAPC) with 95 percent confidence intervals: 1996–2017.</b>										
	Segment regression analysis (1996-2017)									
	Trend 1		Trend 2		Trend 3			1996-2017		
	Years	sAPC (percent)	Years	sAPC (percent)	Years	sAPC (percent)	cAPC (percent)	95% CI	AAPC (percent)	95% CI
<b>BR &lt;1y</b>										
All sexes	1996-2001	-2.5 (-6.9;2.1)	2001-2017	4.1* (3.4;4.9)			3.2*	2.5;3.8	2.5*	1.4;3.7
M	1996-2001	-2.3 (-8.8;4.5)	2001-2017	4.4* (3.4;5.5)			3.4*	2.6;4.2	2.8*	1.1;4.5
F	1996-2017	2.5* (1.4;3.5)					2.5*	1.4;3.5	2.5*	1.4;3.5
<b>BR 1–4y</b>										
All sexes	1996-2017	0.5 (-0.3;1.2)					0.5	-0.3;1.2	0.5	-0.3;1.2
M	1996-2017	0.6 (-0.7;1.9)					0.6	-0.7;1.9	0.6	-0.7;1.9
F	1996-2017	0.2 (-1.5;1.9)					0.2	-1.5;1.9	0.2	-1.5;1.9
<b>BR 5–9y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.6* (-2.6; -0.6)					-1.6*	-2.6; -0.6	-1.6*	-2.6; -0.6

M	1996-2017	-1.1 (-2.3;0.1)					-1.1	-2.3;0.1	-1.1	-2.3;0.1
F	1996-2017	-1.8* (-3.5;0.0)					-1.8*	-3.5;0.0	-1.8*	-3.5;0.0
<b>BR 10–14y</b>										
All sexes	1996-2001	-10.3* (-16.2; -3.9)	2001-2017	-1.0 (-2.4;0.5)			-2.8*	-3.9; -1.7	-3.3*	-5.0; -1.5
M	1996-2017	-2.0* (-3.6; -0.4)					-2.0*	-3.6; -0.4	-2.0*	-3.6; -0.4
F	1996-2017	-3.4* (-4.6; -2.2)					-3.4*	-4.6; -2.2	-3.4*	-4.6; -2.2
<b>BR 15–19y</b>										
All sexes	1996-2003	-7.0* (-10.7; -3.2)	2003-2017	0.5 (-1.1;2.1)			-1.8*	-2.8; -0.7	-2.1*	-3.6; -0.5
M	1996-2002	-9.6* (-14.9; -3.9)	2002-2017	1.3 (-0.4;3.0)			-1.3*	-2.6; -0.1	-1.9	-3.8; 0.0
F	1996-2017	-2.1* (-3.1; -1.0)					-2.1*	-3.1; -1.0	-2.1*	-3.1; -1.0
<b>CW &lt;1y</b>										
All sexes	1996-2017	2.8* (0.6; 5.1)					2.8*	0.6; 5.1	2.8*	0.6; 5.1
M	1996-	1.9 (-0.8;4.7)					1.9	-0.8;4.7	1.9	-

	2017									0.8; 4.7
F	1996- 2008	6.6 (- 1.7;15.6)	2008- 2011	-60.0 (- 87.2;25.4)	2011- 2017	8.5 (- 12.6;34.8)	-12.8*	-17.8; - 7.5	-6.8	- 21.0 ;9.9
<b>CW 1-4y</b>										
All sexes	1996- 2017	2.5* (0.6;4.4)					2.5*	0.6;4.4	2.5*	0.6; 4.4
M	1996- 2017	1.5 (-1.2;4.3)					1.5	-1.2;4.3	1.5	- 1.2; 4.3
F	1996- 2017	4.4* (1.4;7.4)					4.4*	1.4;7.4	4.4*	1.4; 7.4
<b>CW 5-9y</b>										
All sexes	1996- 2017	-0.4 (- 3.5;2.8)					-0.4	-3.5;2.8	-0.4	- 3.5; 2.8
M	1996- 2017	2.1 (-1.5;6.0)					2.1	-1.5;6.0	2.1	- 1.5; 6.0
F	1996- 2017	-0.8 (- 5.6;4.2)					-0.8	-5.6;4.2	-0.8	- 5.6; 4.2
<b>CW 10-14y</b>										
All sexes	1996- 2017	-0.7 (- 3.4;2.1)					-0.7	-3.4;2.1	-0.7	- 3.4; 2.1
M	1996- 2017	-1.2 (- 5.6;3.4)					-1.2	-5.6;3.4	-1.2	- 5.6; 3.4

F	1996-2017	-0.3 (-3.1;2.5)					-0.3	-3.1;2.5	-0.3	-3.1;2.5
<b>CW 15-19y</b>										
All sexes	1996-2017	-3.0* (-4.4; -1.5)					-3.0*	-4.4; -1.5	-3.0*	-4.4; -1.5
M	1996-2017	-1.0 (-4.0;2.1)					-1.0	-4.0;2.1	-1.0	-4.0;2.1
F	1996-2017	-4.1* (-6.3; -1.9)					-4.1*	-6.3; -1.9	-4.1*	-6.3; -1.9
<b>N &lt;1y</b>										
All sexes	1996-2017	4.0* (1.7;6.3)					4.0*	1.7;6.3	4.0*	1.7;6.3
M	1996-2017	4.3* (1.3;7.4)					4.3*	1.3;7.4	4.3*	1.3;7.4
F	1996-2017	2.5 (-0.8;5.9)					2.5	-0.8;5.9	2.5	-0.8;5.9
<b>N 1-4y</b>										
All sexes	1996-2017	0.4 (-2.4;3.2)					0.4	-2.4;3.2	0.4	-2.4;3.2
M	1996-2017	1.9 (-2.0;5.9)					1.9	-2.0;5.9	1.9	-2.0;5.9
F	1996-2017	-0.9 (-4.3;2.6)					-0.9	-4.3;2.6	-0.9	-4.3;2.6

										2.6
<b>N 5-9y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.6 (-4.7;1.5)					-1.6	-4.7;1.5	-1.6	-4.7;1.5
M	1996-2017	-2.7 (-6.3;1.0)					-2.7	-6.3;1.0	-2.7	-6.3;1.0
F	1996-2017	-0.4 (-3.7;3.0)					-0.4	-3.7;3.0	-0.4	-3.7;3.0
<b>N 10-14y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.2 (-3.6;1.2)					-1.2	-3.6;1.2	-1.2	-3.6;1.2
M	1996-2017	-1.2 (-4.9;2.6)					-1.2	-4.9;2.6	-1.2	-4.9;2.6
F	1996-2017	-0.5 (-3.4;2.5)					-0.5	-3.4;2.5	-0.5	-3.4;2.5
<b>N 15-19y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.4* (-2.9; -0.0)					-1.4*	-2.9; -0.0	-1.4*	-2.9; -0.0
M	1996-2017	-0.7 (-3.6;2.4)					-0.7	-3.6;2.4	-0.7	-3.6;2.4
F	1996-2017	-1.6 (-3.6;0.4)					-1.6	-3.6;0.4	-1.6	-3.6;0.4

										0.4
<b>NE &lt;1y</b>										
All sexes	1996-2017	4.3* (2.9;5.7)					4.3*	2.9;5.7	4.3*	2.9;5.7
M	1996-2017	5.3* (3.2;7.3)					5.3*	3.2;7.3	5.3*	3.2;7.3
F	1996-2017	2.8* (0.9;4.8)					2.8*	0.9;4.8	2.8*	0.9;4.8
<b>NE 1-4y</b>										
All sexes	1996-2017	1.0 (-0.6;2.6)					1.0	-0.6;2.6	1.0	-0.6;2.6
M	1996-2017	1.6 (-0.1;3.3)					1.6	-0.1;3.3	1.6	-0.1;3.3
F	1996-2017	0.0 (-3.4;3.6)					0.0	-3.4;3.6	0.0	-3.4;3.6
<b>NE 5-9y</b>										
All sexes	1996-2017	-0.1 (-1.9;1.8)					-0.1	-1.9;1.8	-0.1	-1.9;1.8
M	1996-2017	-0.2 (-2.5;2.2)					-0.2	-2.5;2.2	-0.2	-2.5;2.2
F	1996-2017	0.4 (-2.1;3.0)					0.4	-2.1;3.0	0.4	-2.1;3.0
<b>NE 10-14y</b>										
All	1996-	-1.8* (-3.3; -					-1.8*	-3.3; -	-1.8*	-

sexes	2017	0.3)					0.3		3.3; -0.3	
M	1996- 2017	-1.3 (- 3.0;0.5)					-1.3	-3.0;0.5	-1.3	- 3.0; 0.5
F	1996- 2017	-2.2* (-4.1; - 0.2)					-2.2*	-4.1; - 0.2	-2.2*	- 4.1; -0.2
<b>NE 15–19y</b>										
All sexes	1996- 2017	-0.4 (- 1.6;0.8)					-0.4	-1.6;0.8	-0.4	- 1.6; 0.8
M	1996- 2017	0.9 (-0.8;2.6)					0.9	-0.8;2.6	0.9	- 0.8; 2.6
F	1996- 2017	-1.3 (- 2.7;0.1)					-1.3	-2.7;0.1	-1.3	- 2.7; 0.1
<b>S &lt;1y</b>										
All sexes	1996- 2017	3.1* (1.2;5.1)					3.1*	1.2;5.1	3.1*	1.2; 5.1
M	1996- 2017	2.9* (1.1;4.9)					2.9*	1.1;4.9	2.9*	1.1; 4.9
F	1996- 2017	2.7 (-0.4;5.9)					2.7	-0.4;5.9	2.7	- 0.4; 5.9
<b>S 1–4y</b>										
All sexes	1996- 2017	1.0 (-2.2;4.4)					1.0	-2.2;4.4	1.0	- 2.2; 4.4

M	1996-2017	0.1 (-3.9;4.4)					0.1	-3.9;4.4	0.1	- 3.9; 4.4
F	1996-2017	1.7 (-3.0;6.7)					1.7	-3.0;6.7	1.7	- 3.0; 6.7
<b>S 5–9y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.3 (-4.7;2.2)					-1.3	-4.7;2.2	-1.3	- 4.7; 2.2
M	1996-2017	0.9 (-3.5;5.5)					0.9	-3.5;5.5	0.9	- 3.5; 5.5
F	1996-2017	-2.8 (-6.5;1.0)					-2.8	-6.5;1.0	-2.8	- 6.5; 1.0
<b>S 10–14y</b>										
All sexes	1996-2017	-2.8* (-5.0; -0.4)					-2.8*	-5.0; -0.4	-2.8*	- 5.0; -0.4
M	1996-2017	1.1 (-3.0;5.3)					1.1	-3.0;5.3	1.1	- 3.0; 5.3
F	1996-2017	-4.9*(-7.6; -2.1)					-4.9*	-7.6; -2.1	-4.9*	- 7.6; -2.1
<b>S 15–19y</b>										
All sexes	1996-2017	-1.6* (-3.2; -0.0)					-1.6*	-3.2; -0.0	-1.6*	- 3.2; -0.0

M	1996-2017	-3.3* (-5.6; -1.1)					-3.3*	-5.6; -1.1	-3.3*	-5.6; -1.1
F	1996-2017	-0.8 (-3.2;1.6)					-0.8	-3.2;1.6	-0.8	-3.2;1.6
<b>SE &lt;1y</b>										
All sexes	1996-2002	-5.4 (-11.3;0.8)	2002-2017	4.7* (3.3;6.2)			2.6*	1.4;3.8	1.7	0.2;3.7
M	1996-2001	-8.8 (-19.1;2.7)	2001-2017	5.3* (3.4;7.3)			3.0*	1.5;4.5	1.8	1.2;4.8
F	1996-2017	1.9* (0.2;3.6)					1.9*	0.2;3.6	1.9*	0.2;3.6
<b>SE 1-4y</b>										
All sexes	1996-2017	-0.1 (-1.5;1.3)					-0.1	-1.5;1.3	-0.1	-1.5;1.3
M	1996-2017	-0.4 (-2.4;1.6)					-0.4	-2.4;1.6	-0.4	-2.4;1.6
F	1996-2017	-0.2 (-2.4;2.1)					-0.2	-2.4;2.1	-0.2	-2.4;2.1
<b>SE 5-9y</b>										
All sexes	1996-2017	-3.7* (-5.1; -2.2)					-3.7*	-5.1; -2.2	-3.7*	-5.1; -2.2
M	1996-	-1.9 (-					-1.9	-4.1;0.4	-1.9	-

	2017	4.1;0.4)								4.1; 0.4
F	1996- 2017	-4.7* (-7.0; - 2.5)					-4.7*	-7.0; - 2.5	-4.7*	- 7.0; -2.5
<b>SE 10–14y</b>										
All sexes	1996- 2003	-13.7* (- 20.0; -6.8)	2003- 2007	9.8 (- 19.5;49.8)	2007- 2017	-6.1* (- 11.3; -0.5)	-4.9*	-6.6; - 3.1	-5.9	- 11.8 ;0.3
M	1996- 2017	-3.2* (-5.6; - 0.7)					-3.2*	-5.6; - 0.7	-3.2*	- 5.6; -0.7
F	1996- 2017	-6.0* (-7.9; - 4.1)					-6.0*	-7.9; - 4.1	-6.0*	- 7.9; -4.1
<b>SE 15–19y</b>										
All sexes	1996- 2003	-11.4* (- 15.5; -7.0)	2003- 2017	1.3 (-0.7; 3.3)			-2.8*	-4.3; - 1.3	-3.1*	- 4.9; -1.2
M	1996- 2002	-13.6* (- 21.5; -4.9)	2002- 2017	1.0 (- 1.9;4.1)			-2.9*	-4.7; - 1.1	-3.4*	- 6.4; -0.2
F	1996- 2003	-10.9* (- 16.3; -5.2)	2003- 2017	1.3 (- 1.4;4.0)			-2.7*	-4.3; - 1.0	-3.0*	- 5.4; -0.5
BR=Brazil; N=north; NE=northeast; SE=southeast; S=south; CW=Central-West.										

<b>Supplementary Table 4 – CKDMR x HDI in WHO European Region and Brazil for children 5–9 years old</b>				
<b>Country</b>	<b>2000 HDI</b>	<b>2000 CKDMR</b>	<b>2016 HDI*</b>	<b>2016 CKDMR</b>
Norway	0.917	0.1	0.951	0.1
Switzerland	0.889	0	0.943	0
Germany	0.868	0	0.934	0
Ireland	0.857	0	0.934	0
Iceland	0.86	0	0.933	0
Sweden	0.897	0	0.932	0
Denmark	0.863	0	0.928	0
Netherlands	0.876	0.1	0.928	0
UK	0.867	0.1	0.92	0
Finland	0.858	0	0.918	0
Belgium	0.873	0	0.915	0
Austria	0.838	0	0.906	0
Luxembourg	0.855	0	0.903	0
Israel	0.853	0.2	0.902	0.1
France	0.849	0	0.899	0
Slovenia	0.825	0	0.894	0
Spain	0.825	0.1	0.889	0.1
Czech republic	0.796	0.2	0.885	0.1
Italy	0.83	0.1	0.878	0
Malta	0.783	0.1	0.875	0.1
Estonia	0.78	0.1	0.868	0
Greece	0.796	0.1	0.868	0.1
Cyprus	0.802	0.2	0.867	0.1
Poland	0.785	0.1	0.86	0.1
Andorra	0.759	0	0.856	0
Lithuania	0.756	0.1	0.855	0.1

Slovakia	0.764	0.1	0.853	0.1
Portugal	0.785	0.2	0.845	0.1
Latvia	0.728	0.1	0.844	0.1
Hungary	0.769	0.1	0.835	0.1
Croatia	0.75	0.1	0.828	0
Russia	0.72	0.2	0.815	0.1
Bulgaria	0.712	0.3	0.81	0.2
Montenegro	0.711	0.4	0.81	0.1
Romania	0.709	0.3	0.807	0.1
Belarus	0.683	0.1	0.805	0.1
Kazakhstan	0.685	0.8	0.797	0.3
Türkiye	0.655	1.2	0.787	0.5
Serbia	0.711	0.2	0.785	0.1
Albania	0.669	1	0.782	0.5
Georgia	0.673	0.4	0.776	0.5
Bosnia and Herzegovina	0.672	0.2	0.766	0.1
<b>Brazil</b>	<b>0.684</b>	<b>0.28</b>	<b>0.758</b>	<b>0.24</b>
Azerbaijan	0.64	3.9	0.757	1.7
Macedonia	0.669	0.1	0.756	0.1
Armenia	0.647	0.4	0.749	0.4
Ukraine	0.671	0.1	0.746	0.1
Turkmenistan	0.626	1.6	0.705	1.3
Uzbekistan	0.595	1.2	0.703	0.8
Moldavia	0.597	0.2	0.697	0.1
Kyrgyzstan	0.594	1.6	0.669	0.8
Tajikistan	0.55	2.4	0.647	1
Sorted by HDI 2016*				

<b>Supplementary Table 5 – CKDMR x HDI in WHO European Region and Brazil for children 10–14 years old</b>				
<b>Country</b>	<b>2000 HDI</b>	<b>2000 CKDMR</b>	<b>2016 HDI*</b>	<b>2016 CKDMR</b>
Norway	0.917	0.1	0.95	0.00
Switzerland	0.889	0.1	0.94	0.00
Germany	0.868	0.1	0.93	0.00
Ireland	0.857	0.1	0.93	0.00
Iceland	0.86	0	0.93	0.00
Sweden	0.897	0	0.93	0.00
Denmark	0.863	0.1	0.93	0.10
Netherlands	0.876	0	0.93	0.00
UK	0.867	0	0.92	0.00
Finland	0.858	0	0.92	0.00
Belgium	0.873	0.1	0.92	0.00
Austria	0.838	0.1	0.91	0.10
Luxembourg	0.855	0	0.90	0.00
Israel	0.853	0.2	0.90	0.10
France	0.849	0	0.90	0.00
Slovenia	0.825	0.1	0.89	0.00
Spain	0.825	0.1	0.89	0.10
Czech republic	0.796	0.2	0.89	0.10
Italy	0.83	0.1	0.88	0.10
Malta	0.783	0.1	0.88	0.10
Estonia	0.78	0.2	0.87	0.10
Greece	0.796	0.1	0.87	0.10
Cyprus	0.802	0.2	0.87	0.10
Poland	0.785	0.2	0.86	0.10
Andorra	0.759	0	0.86	0.00
Lithuania	0.756	0.1	0.86	0.10

Slovakia	0.764	0.2	0.85	0.10
Portugal	0.785	0.2	0.85	0.10
Latvia	0.728	0.1	0.84	0.10
Hungary	0.769	0.2	0.84	0.20
Croatia	0.75	0.1	0.83	0.10
Russia	0.72	0.3	0.82	0.20
Bulgaria	0.712	0.3	0.81	0.30
Montenegro	0.711	0.6	0.81	0.30
Romania	0.709	0.3	0.81	0.20
Belarus	0.683	0.2	0.81	0.10
Kazakhstan	0.685	1	0.80	0.30
Türkiye	0.655	1	0.79	0.50
Serbia	0.711	0.2	0.79	0.10
Albania	0.669	1.2	0.78	0.90
Georgia	0.673	0.7	0.78	0.90
Bosnia and Herzegovina	0.672	0.3	0.77	0.20
<b>Brazil</b>	<b>0.684</b>	<b>0.38</b>	<b>0.76</b>	<b>0.24</b>
Azerbaijan	0.64	2.9	0.76	2.00
Macedonia	0.669	0.3	0.76	0.20
Armenia	0.647	0.5	0.75	0.60
Ukraine	0.671	0.2	0.75	0.10
Turkmenistan	0.626	2	0.71	1.80
Uzbekistan	0.595	1.7	0.70	1.50
Moldavia	0.597	0.4	0.70	0.30
Kyrgyzstan	0.594	1.9	0.67	1.00
Tajikistan	0.55	3.2	0.65	1.50
Sorted by HDI 2016*				



Arnauld Kaufman &lt;arnauldkaufman@gmail.com&gt;

---

**Your submission to Kidney Medicine has been assigned a manuscript number**

2 mensagens

**Kidney Medicine** <em@editorialmanager.com>  
Responder a: Kidney Medicine <edoffice@kidneymedj.org>  
Para: Arnauld Kaufman <akaufman@terra.com.br>

20 de maio de 2023 às 19:32

May 20, 2023

Dear Dr Kaufman,

This is an automated message regarding your manuscript submitted to Kidney Medicine entitled "Pediatric chronic kidney disease mortality in Brazil: a time trend analysis". Staff processing of this Original Research is now complete, and it has been assigned the manuscript number KIDNEYMED-D-23-00197 and forwarded to the editors.

Manuscripts are evaluated according to the procedures listed in the "Review Policy" portion of the Kidney Medicine Information for Authors & Editorial Policies (<https://sites.google.com/site/kidneymedinfoforauthors/>). As described in that document, most article types are given an initial evaluation by the editors to determine whether the submission should be sent for review. Some submissions are returned without outside evaluation; in such cases, you can generally expect notification within 7 days. If your manuscript is sent for review, the editors usually render a decision within 4-6 weeks. Decisions for manuscripts that undergo internal review only (eg, invited editorials and Letters to the Editor) are usually rendered more quickly.

If at any time you wish to see the general status of your submission, please log in to the Editorial Manager system at [www.editorialmanager.com/kidneymed](http://www.editorialmanager.com/kidneymed) (your username is "arnauld.kaufman"). Once you have logged in, click the 'Submissions Being Processed' link. On the manuscript summary screen, you will be able to view the current status of your submission; in addition, you may use the 'Send E-mail' link to contact the editorial office. Note: if you are unsure of your password, you can click the following link to create a new password and login: <https://www.editorialmanager.com/kidneymed/l.asp?i=59740&l=JOGWFH8A>.

Finally, if you haven't already done so, please adjust your spam filter settings to ensure any correspondence from [edoffice@kidneymedj.org](mailto:edoffice@kidneymedj.org) or the [editorialmanager.com](http://editorialmanager.com) domain is not inadvertently blocked.

Our editors appreciate the opportunity to review your work.

Thank you,

Elizabeth Frank  
Managing Editor

---

Kidney Medicine Editorial Office Contact Information:

Office Email: [edoffice@kidneymedj.org](mailto:edoffice@kidneymedj.org)  
Direct Line to Managing Editor Elizabeth Frank: +1 978-331-0760

Kidney Medicine Editorial Manager site: <http://www.editorialmanager.com/kidneymed>

Indexed in PubMed Central:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/3900/>

---

**PRIVACY INFORMATION:**

Information regarding how personal data is used and transferred during the manuscript consideration process is provided at <https://sites.google.com/view/kidney-medicine-privacy-info/home>.

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/kidneymed/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

### **6.3. ESTUDO DE COORTE**

Um total de 234 pacientes menores de 19 anos, que realizaram diálise na clínica Gamen no período de 01 de novembro de 2001 até 30 de abril de 2020, foram incluídos no estudo. Dividimos as crianças em 2 grupos: maiores de 6 anos completos e menores de 6 anos.

Todos os dados coletados foram analisados e os resultados observados são descritos no trabalho aceito, apresentado a seguir.

### **6.4. ARTIGO PUBLICADO**



## Survival predictors in children on chronic dialysis in Rio de Janeiro, Brazil: a single center survival analysis study

Arnauld Kaufman<sup>1</sup> · André L. Barreira<sup>2</sup> · Marcelo G. P. Land<sup>3</sup>

Received: 18 January 2023 / Accepted: 29 April 2023  
 © The Author(s) under exclusive licence to Italian Society of Nephrology 2023

**Keywords** Children · Survival · Dialysis · End-stage kidney disease

Dialysis is the most common kidney replacement therapy (KRT) for treating end-stage kidney disease (ESKD). Dialysis centers in Brazil, a middle-income country, usually treat a small number of children and adolescents, and there are few reports on survival in children on dialysis around the world.

This is a retrospective longitudinal cohort study, which evaluated all available baseline data from 234 consecutive children and adolescents below 19 years of age admitted to a dialysis program at a single center in Rio de Janeiro, Brazil, at any time during the study follow-up from November 2001 through April 2020.

The primary objective of the study was to estimate the overall survival probability and prognostic factors predicting death. Follow-up time was calculated as the interval between admission for dialysis treatment at the center (Dynamic Cohort Time Zero) and the date of death or censorship (kidney transplantation, dialysis center transfer, loss of follow up for any cause, or reaching 19 years of age).

Data presented in Supplementary Table 1 were obtained from the medical records of patients from the computerized record system of the center, where the study was conducted. The main baseline data collected for all study patients included sex, age, race, and the main cause of ESKD,

nutritional, clinical, biochemical, including ferritin ( $\mu\text{g/l}$ ), and anthropometric information.

The cumulative survival and median time to death and follow-up time were estimated by the Kaplan–Meier method. Cox models were used to calculate the hazard ratio of the variables related to risk of prognostic factors for death. Variables with at least 80% confidence level ( $p$ -value  $< 0.20$ ) were selected as candidates for multivariate analysis. After assessment of multicollinearity among candidate variables, the most parsimonious model was built through the backward deletion method, using the likelihood ratio test as selection criteria.

Thirty-six children (15.4%) died and 105 (44.9%) underwent kidney transplantation. The most common causes of death after kidney transplantation were cardiovascular disease in 24 cases and infection in 12 cases. All transplanted children were no longer followed up at the dialysis center.

The overall survival probability was 61.7% at 10 years. At 5 years, the survival probability for the 6–19-year-old group was 74.2% (95%CI 62.2–86.3%), while it was 37.2% (95%CI 2.6–71.8%) in the 0–5-year-old group. At 10 years, the survival probability was 66.0% (95%CI 47.3–84.6%) for the 6–19-year-old group. None of the children in the 0–5-year-old group was followed-up for a period of 10 years. Figure 1 presents the overall rates of survival stratified by age groups and time from the beginning of the study.

Table 1 presents the results of the Cox proportional hazard regression models. In the bivariate regression model, younger age (HR = 0.878 [95%CI, 0.818–0.943],  $p < 0.001$ ), overweight (BMI Z-score  $\geq +1$  Standard Deviation), likely associated with edema and fluid overload (HR = 3.167 [95%CI, 1.535–6.532],  $p = 0.002$ ), and higher ferritin at the beginning of the study (HR = 1.001 [95%CI, 1.000–1.001],  $p = 0.011$ ) had a significant predictive value for risk of death. Blood group A patients had the

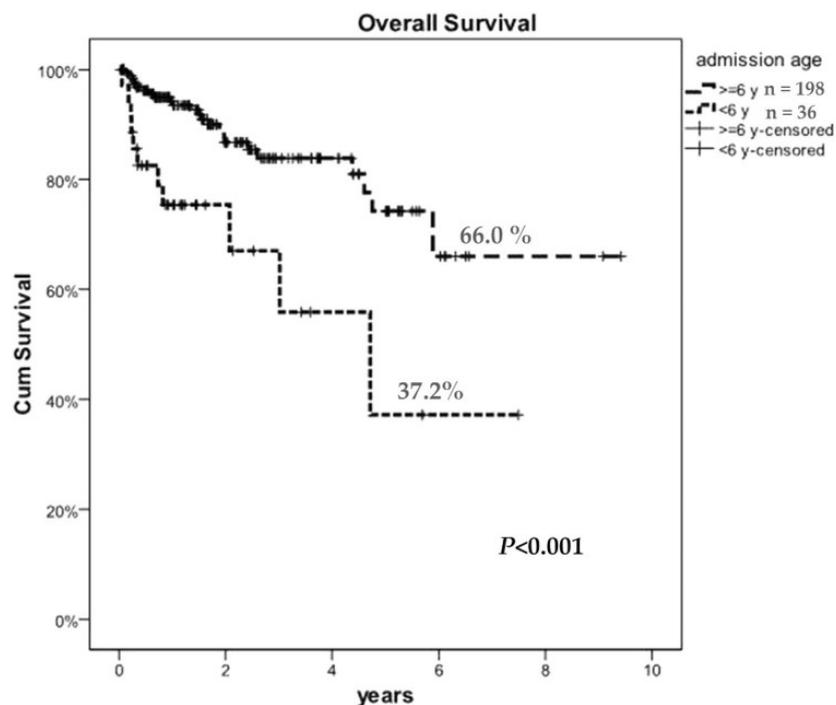
✉ Arnauld Kaufman  
[arnauldkaufman@gmail.com](mailto:arnauldkaufman@gmail.com)

<sup>1</sup> Clinical Medicine Graduate Medical Program, UFRJ (Federal University of Rio de Janeiro) and Pediatric Nephrologist at Gamen, Dialysis Clinic, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Clementino Fraga Filho University Hospital, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup> Clinical Medicine Graduate Medical Program, UFRJ (Federal University of Rio de Janeiro), Rio de Janeiro, Brazil

**Fig. 1** Kaplan-Meier curve of overall rates of survival cumulative probability stratified by age groups



**Table 1** Cox bi- and multivariate analysis

	HR (CI 95%) Bivariate	<i>p</i>	HR (CI 95%) Multivariate	<i>p</i>
Sex M	1.019 (0.731–1.420)	0.912		
Age	0.878 (0.818–0.943)	<b>&lt; 0.001</b>	0.738 (0.679–0.801)	<b>&lt; 0.001</b>
Age $\leq 6$ Years	7.290 (3.385–15.701)	<b>&lt; 0.001</b>		
Age $\geq 6$ Years	1			
Ws Z score	0.841 (0.687–1.029)	0.093		
Hs Z score	0.956 (0.810–1.128)	0.592		
BMI normal	1		1	
Underweight	0.773 (0.285–2.101)	0.614	0.962 (0.351–2.643)	0.939
Overweight	3.167 (1.535–6.532)	<b>0.002</b>	2.695 (1.256–5.784)	<b>0.011</b>
Ferritin s	1.001 (1.000–1.001)	<b>0.011</b>	1.001 (1.000–1.001)	<b>0.004</b>
AUC	1.000 (1.000–1.000)	0.109		
Delta Z score	1.140 (0.887–1.466)	0.306		
Blood group A	2.312 (1.186–4.507)	<b>0.014</b>		
Graft rejection	0.144 (0.020–1.061)	0.567		
HD at admission	1			
APD at admission	2.696 (1.351–5.383)	<b>0.005</b>		
Admission year	1.003 (0.935–1.075)	0.944		

Ws start weight; Hs start height; BMIs start BMI; Ferritin s start ferritin; HD hemodialysis; APD automated peritoneal dialysis

AUC = ((BMI start z score + BMI final z score) \* days in study) / 2

Delta Z score = BMI start z score – BMI final z score

worst survival when compared with the other blood groups (HR = 2.312 [95%CI, 1.186–4.507],  $p = 0.014$ ). In the multivariate regression models, the risk of death was associated with younger age at admission (Hazard ratio (HR) = 0.738 [95%CI, 0.679–0.801],  $p < 0.001$ ), overweight (HR = 2.695 [95%CI, 1.256–5.784],  $p = 0.011$ ), and ferritin level at the beginning of the study (1.001 [95%CI, 1.000–1.001],  $p = 0.004$ ). As 18 patients reentered the cohort after graft rejection, we performed a multivariate model that allows correction for repeated measures. The results are shown in Supplementary Table 2. The estimate risks for prognostic factors were almost identical in both models.

Our study identifies risk factors for children with ESKD on chronic dialysis to be younger age, overweight and higher ferritin levels at enrollment. The overall survival probability was worse than that observed in several published studies [1–5]. These poor results could be explained by several factors including the poor socioeconomic conditions of the majority of families, the long delay before initiating dialysis treatment, as well as delayed vascular access for hemodialysis in younger children, dialysis equipment that is less suited to younger patients, and insufficient number of dialysis sessions for these children.

Limitations of our study are the retrospective analysis and the single center data source; however we have the advantage of more uniform patient selection criteria and management.

We suggest paying more attention to the diagnosis of ESKD in children, providing faster access to KRT with greater participation of the pediatric nephrology team in monitoring these children on dialysis, encouraging the inclusion of all patients in the kidney transplant waiting list, and a greater uptake of organs for younger children.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01664-2>.

**Acknowledgements** The authors would like to thank Roger Bonow Mendes, Guilherme Fonseca Mendes and all clinicians and health professionals working at the Gamen dialysis clinic, Adriana Rodrigues Fonseca for her contribution in formatting the graphs, Patrícia Carvalho Padilha for suggestions related to child growth standards. We also thank the Internal Medicine Postgraduate Program of the Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro (FM/UF RJ) for all the resources provided for the study.

**Author contributions** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were

performed by AK and MGPL. The first draft of the manuscript was written by AK, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** No funding.

**Data availability** The dataset supporting this study's findings is not openly available due to reasons of sensitivity and is available from the corresponding author upon reasonable request.

## Declarations

**Conflict of interest** On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

**Ethical approval and Informed consent** This study was approved by the institutional ethics committee with certificate number 11972919.2.0000.5264. The study was retrospective, and the data were obtained from medical records. Hence, according to Brazil's law and national ethical guidelines, we received ethical approval for a retrospective study with a waiver of informed consent. Our analysis and publications do not use patient images or genetic information. We agreed to use the data anonymously, according to the document of the Ethics Committee at the site Plataforma Brasil number 3,350,927.

## References

1. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M et al (2018) Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 33:585–594. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3681-9>
2. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F et al (2014) Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 29:2403–2410. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2884-6>
3. Levy Erez D, Krause I, Dagan A et al (2016) Impact of pediatric chronic dialysis on long-term patient outcome: single center study. *Int J Nephrol* 2016:1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/2132387>
4. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW et al (2016) Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int* 89:1355–1362. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.016>
5. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M et al (2013) Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990–2010. *JAMA* 309:1921. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4208>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary table 1: Patients' characteristics at the study

	<b>0–5 Years</b>	<b>6–19 Years</b>	<b>Total</b>
Admission	36 (15.4%)	198 (84.6%)	234 (100%)
Exit	29 (12.4%)	205 (87.6%)	234 (100%)
<b>Age</b>			
Median	3.78	12.72	11.69
Interquartile range (IQR 25-75)	3.40	4.67	5.97
<b>Sex</b>			
Male	22 (61.1%)	98 (49.5%)	120 (51.3%)
Female	14 (38.9%)	100 (50.5%)	114 (48.7%)
<b>Method at admission</b>			
HD	14 (38.9%)	160 (80.8%)	174 (74.4%)
APD	22 (61.1%)	38 (19.2%)	60 (25.6%)
<b>Method at the exit</b>			
HD	20 (55.6%)	175 (88.4%)	195 (83.3%)
APD	16 (44.4%)	23 (11.6%)	39 (16.7%)
<b>Blood group</b>			
O	13 (36.1%)	108 (54.6%)	121 (51.7%)
A	17 (47.2%)	57 (28.8%)	74 (31.6%)
B	4 (11.1%)	25 (12.6%)	29 (12.4%)
AB	2 (5.6%)	8 (4.0%)	10 (4.3%)
<b>Primary causes of ESKD</b>			
Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract	20 (55.5%)	58 (29.3%)	78 (33.4%)
Chronic Glomerulonephritis	8 (22.2%)	69 (34.9%)	77 (33.0%)
Undetermined	0	33 (16.7%)	33 (14.1%)
Rejection	1 (2.8%)	25 (12.6%)	26 (11.1%)
Nephrectomy	1 (2.8%)	3 (1.5%)	4 (1.7%)
Chronic Pyelonephritis	1 (2.8%)	4 (2.0%)	5 (2.1%)
Hemolytic Uremic Syndrome	3 (8.3%)	1 (0.5%)	4 (1.7%)
Cortical necrosis	1 (2.8%)	3 (1.5%)	4 (1.7%)
Tubulointerstitial Nephritis	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
Alport Syndrome	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
Cryptogenic cirrhosis	1 (2.8%)	0	1 (0.4%)
<b>Outcome</b>			
Transplant	7 (24.1%)	98 (47.8%)	105 (44.9%)
Death	7 (24.1%)	29 (14.2%)	36 (15.4%)
Transference	6 (20.7%)	11 (5.4%)	17 (7.3%)
Conservative	6 (20.7%)	3 (1.5%)	9 (3.9%)
HD	0	24 (11.7%)	24 (10.3%)
APD	2 (6.9%)	2 (1.0%)	4 (1.7%)
Transit	1 (3.5%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)
Abandon	0	1 (0.5%)	1 (0.4%)
Adults	0	35 (17.1%)	35 (15.0%)
<b>Dialysis access at admission</b>			
AVF	4 (11.1%)	89 (45.0%)	93 (39.7%)
Temporary catheter	7 (19.4%)	52 (26.3%)	59 (25.2%)
Tunneled catheter	3 (8.3%)	11 (5.6%)	14 (6.0%)
Tenckhoff catheter	22 (61.1%)	46 (23.2%)	68 (29.1%)
<b>Dialysis access at the exit</b>			
AVF	7 (24.1%)	142 (69.3%)	149 (63.7%)
Temporary catheter	6 (20.7%)	20 (9.8%)	26 (11.1%)
Tunneled catheter	5 (17.3%)	14 (6.8%)	19 (8.1%)
Tenckhoff catheter	18 (62.1%)	22 (10.7%)	40 (17.1%)
<b>BMI Z-score at admission</b>			
< -2 – underweight	7 (19.4%)	38 (19.2%)	45 (19.2%)
≥ -2 < +1 – normal	20 (55.6%)	130 (65.7%)	150 (64.1%)
≥ +1 – overweight	9 (25.0%)	30 (15.1%)	39 (16.7%)
Median	- 0.30	- 0.79	- 0.72

Interquartile range (IQR 25-75)	2.29	2.04	2.06
<b>BMI Z-score at the exit</b>			
< -2 – underweight	2 (6.9%)	60 (29.3%)	62 (26.5%)
≥ -2 < +1 – normal	21 (72.4%)	123 (60.0%)	144 (61.6%)
≥ +1 – overweight	6 (20.7%)	22 (10.7%)	28 (11.9%)
<b>Start ferritin</b>			
Median	187.5	179	181
Interquartile range (IQR 25-75)	337.5	323.8	325.0
Range	3385.0	3824.0	3824.0

Supplementary table 2: Poisson bi- and multivariate analysis

	RR (CI95%) Bivariate	p	RR (CI95%) Multivariate	p
Sex M	1.033 (0.500-2.135)	0.930		
Age	0.886 (0.824-0.952)	<b>0.001</b>	0.891 (0.830-0.957)	<b>0.002</b>
Age ≤ 6 Years	3.268 (1.628-6.561)	<b>0.001</b>		
Age ≥ 6 Years	1			
Ws Z score	0.798 (0.650-0.978)	<b>0.030</b>		
Hs Z score	0.889 (0.725-1.090)	0.259		
BMI normal	1		1	
underweight	1.982 (0.361-3.244)	0.888	1.203 (0.402-3.597)	0.741
overweight	3.291 (1.567-6.914)	<b>0.002</b>	2.845 (1.372-5.902)	<b>0.005</b>
Ferritin s	1.001 (1.000-1.001)	<b>0.037</b>	1.001 (1.000-1.001)	<b>0.001</b>
AUC	1.000 (1.000-1.000)	0.196		
Delta Z score	1.077 (0.665-1.746)	0.762		
Blood group A	2.559 (1.232-5.312)	<b>0.012</b>		
Graft rejection	0.328 (0.047-2.292)	0.261		
HD at admission	1			
APD at admission	2.058 (0.985-4.299)	0.055		
Admission year	0.948 (0.912-1.061)	0.674		

Ws – start weight; Hs – start height; BMIs – start BMI; Ferritin s – start ferritin; HD – hemodialysis; APD – automated peritoneal dialysis.

AUC = ((BMI start z score + BMI final z score) \* days in study) / 2

Delta Z score = BMI start z score – BMI final z score

## 7. DISCUSSÃO ADICIONAL

### 7.1. ESTUDO POPULACIONAL

Dados do Banco Mundial qualificam o Brasil como um país de renda média alta, sendo que no Brasil houve um aumento do IDH de 0,684 em 2000 para 0,759 em 2017 (“Human Development Indices and Indicators: 2018 Statistical Update”, [s.d.]).

De 1990 a 2015, o Brasil diminuiu a taxa de mortalidade em menores de 5 anos em 67,6% e mudou a segunda causa, de diarreia em 1990 para anomalias congênitas em 2015 (FRANÇA et al., 2017), entre as quais destacamos as anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT), respondendo por uma importante causa de DRC em crianças.

A DRC representou a 12ª principal causa de morte na população geral em 2017 (BIKBOV et al., 2020), com um crescimento mais rápido em países de baixa e média renda. Observa-se uma expectativa de vida reduzida e uma qualidade de vida prejudicada na DRC devido ao maior risco observado para doenças cardiovasculares e infecções (LEVIN et al., 2017).

A DRC em pediatria está associada à predisposição genética, baixo peso ao nascer, dietas inadequadas, doenças infecciosas e exposição a toxinas, com incidência e prevalência crescentes fortemente associadas a status socioeconômico e grupos étnicos mais baixos (CORREA-ROTTER et al., 2015).

Nossos resultados demonstraram correlação positiva da mortalidade em menores de 1 ano e IDH em todas as regiões do Brasil, e correlação negativa da mortalidade nas idades de 5-9 anos e IDH no Brasil e região sudeste (SE). No grupo de 10-14 anos observamos esta correlação negativa no Brasil e regiões nordeste (NE), sul (S) e SE, e para o grupo entre 15-19 anos no Brasil e regiões norte (N), S, SE e centro oeste (CO). A transição demográfica e epidemiológica ocorreu mais rapidamente no SE enquanto no NE ainda vemos sinais de desigualdade regional, com taxas de mortalidade já se estabilizando no SE enquanto uma queda significativa ocorre no NE e N. Isso pode ser explicado pelas transições ainda em curso no NE e N enquanto no SE observa-se uma estabilidade e pelo crescente diagnóstico e acesso ao tratamento disponível para essa doença, resultando em queda nas taxas de mortalidade.

Analisamos a correlação entre IDH e mortalidade por DRC com os dados contidos no material suplementar do artigo “Causas de morte entre crianças de 5 a 14 anos na Região Europeia da OMS: uma análise sistemática para o Estudo Global de

Carga de Doenças 2016” (KYU et al., 2018a) com a permissão dos autores. Nossos resultados confirmam a correlação entre o aumento do IDH e a queda da mortalidade no Brasil e nos países estudados.

A principal limitação deste estudo decorre do fato de ser um estudo descritivo para o levantamento de hipóteses com objetivo do aprofundamento futuro em projetos analíticos com estudos de coorte ou caso-controle.

Outra limitação apontada em nosso estudo decorre da falácia ecológica, que resulta da inferência causal em relação a indivíduos com base em observações de grupos e decorre da heterogeneidade da distribuição e exposição aos fatores em estudo e cofatores dentro dos grupos (MORGENSTERN, 1995).

Os dados obtidos do SIM do DATASUS dependem da qualidade do preenchimento das declarações de óbitos, a ligação causal entre o CID reportado e o evento mortalidade, dados gerados e inseridos incorretamente no sistema, falta de dados, e a ausência de informações individuais dos pacientes. O SIM do Brasil foi avaliado pela OMS como um sistema de qualidade intermediária (“Apresentação - SIM - CGIAE - DAENT - SVS/MS”, [s.d.]).

O IDH não inclui indicadores de desigualdades dentro dos países ou regiões, como o acesso a saúde ou a qualidade nos serviços prestados à população, o que limita as variáveis socioeconômicas relevantes para o estudo da mortalidade na DRC pediátrica.

## **7.2. ESTUDO DE COORTE**

Muitos estudos observaram que a idade de início da diálise foi um fator importante para a sobrevida do paciente (CHESNAYE et al., 2018), com maior taxa de mortalidade em crianças mais novas. Nossos resultados demonstraram uma probabilidade de sobrevida global de 61,7% em 10 anos. Analisando a faixa etária de 6 a 19 anos a sobrevida global foi de 74,2% em 5 anos e 66,0% em 10 anos enquanto para a faixa de 0 a 5 anos a sobrevida global foi de 37,2% em 5 anos, resultados semelhantes aos observados em diversos estudos publicados (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023; CHESNAYE et al., 2014, 2016, 2018; LEVY EREZ et al., 2016; MCDONALD; CRAIG, 2004; MITSNEFES et al., 2013; VERRINA et al., 2004). Estes dados reforçam a indicação do transplante renal mais precoce como TRS para melhora na sobrevida destes pacientes.

O escore Z de idade e peso no final do estudo teve um impacto negativo significativo na sobrevida na análise univariada e multivariada, e o sobrepeso (escore Z para  $IMC \geq +1$ ) e o nível de ferritina no início do estudo tiveram um impacto positivo significativo na sobrevida na análise univariada e multivariada (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023).

Em crianças com IMC elevado no início do estudo, o aumento do risco de mortalidade pode ser devido à sobrecarga de volume, edema ou comorbidade (CHESNAYE et al., 2018). Em nosso estudo, a principal causa de morte foi cardiovascular em todas as faixas etárias (24 casos de óbito em todas as crianças 66,7%, 7 casos no grupo de 0 a 5 anos 63,6% e 17 casos no grupo de 6 a 19 anos 68%). Nessa visão, o IMC elevado em associação com hipervolemia ou edema poderia contribuir para eventos cardiovasculares letais, reduzindo a sobrevida desses pacientes (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023).

A ferritina é descrita como um reagente de fase aguda e coordena a defesa celular contra o estresse oxidativo e a inflamação (ÜSKÜDAR CANSU et al., 2021). O aumento da inflamação é um possível fator de influência responsável por uma pior taxa de sobrevida em pacientes com DRC. Observamos em nosso estudo uma correlação positiva para óbito e maior nível de ferritina no início do estudo. O nível de ferritina ao final do estudo estava acima do normal, mas sem correlação estatística significativa com óbito, sugerindo que um processo inflamatório pode estar presente e contribuir para a morte desses pacientes (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023). Isso poderia ser explicado pela exposição repetitiva a materiais sintéticos como tubos e filtros na hemodiálise (FERREIRA et al., 2020).

O grupo sanguíneo A tem uma sobrevida pior quando comparado com os outros grupos sanguíneos em nosso estudo (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023).

Nossos resultados retrospectivos foram obtidos em um único centro no Rio de Janeiro, Brasil, com o grupo de estudo oriundo do SUS (KAUFMAN; BARREIRA; LAND, 2023). A maioria das famílias usuárias do SUS no Brasil apresenta condições socioeconômicas precárias e atraso prolongado no tratamento dialítico, associado à necessidade de intervenções urológicas para pacientes com CAKUT, à dificuldade de confecção e preservação de um acesso vascular definitivo em crianças menores para hemodiálise, o equipamento de diálise mais adaptado aos pacientes mais velhos, a presença não integral de um nefrologista pediátrico nas sessões de diálise e a realização de menos sessões de diálise para crianças que precisavam de quatro a seis sessões por

semana para um melhor tratamento com melhor peso e metabolismo ao controle.

Outro fator para esses resultados pode ser que o grande número de pacientes analisados em estudos multicêntricos aumenta o poder estatístico da análise, mas estudos unicêntricos permitem critérios de seleção e manejo uniformes de pacientes. Infelizmente, os resultados obtidos em nosso estudo são piores do que os observados em estudos multicêntricos internacionais.

## 8. CONCLUSÕES

A DRC é uma doença não transmissível, progressiva e irreversível, com crescente incidência na população geral do mundo, sendo considerada um problema de saúde pública mundial.

Os resultados observados no nosso estudo populacional apontam uma maior mortalidade para DRC em crianças menores de 5 anos de idade correlacionada com o IDH em todas as regiões do Brasil no período entre 1996 e 2017. O IDH brasileiro comparado ao de 51 países europeus, se mostrou semelhante as unidades estudadas da região europeia menos desenvolvidas e com mortalidade menor nas crianças entre 5-9 anos na Áustria e Turcomenistão e para crianças entre 10-14 anos de idade no Azerbaijão, Malta e Uzbequistão.

No estudo da coorte de pacientes pediátricos até 18 anos completos com DRCT admitidos para tratamento na clínica de diálise, demonstramos uma sobrevida de 37% para crianças menores de 5 anos de idade e 74% para crianças maiores de 6 anos de idade em 5 anos. Estes dados foram piores que os observados em estudos multicêntricos e de um centro único de diálise na Polônia no período 1988-2000 (sobrevida global de 91%), e em Israel no período de 1995-2013 (61% para menores de 5 anos e 84% para maiores de 5 anos). Os resultados demonstram as dificuldades no manejo e suporte das crianças no nosso meio.

O estudo da coorte demonstrou uma saída de 44,9% das crianças para o transplante renal, com período médio de 21 meses e meio entre a admissão na clínica e o transplante, lembrando do incentivo à inclusão de todos os pacientes na lista de espera para transplante renal, e uma maior procura e captação de órgãos para esta faixa etária, principalmente para crianças menores de 6 anos de idade.

Podemos concluir uma necessidade de maior atenção na prevenção e diagnóstico de DRCT em crianças e adolescentes, no manejo dos fatores de risco para retardar a

progressão da DRC, no tratamento das causas e complicações da DRC, assim como o acesso mais rápido à TRS nos casos de DRCT. As mudanças de conduta podem minimizar os efeitos dos fatores preditores negativos observados, como a adoção de medidas para retardar a progressão da DRC em crianças mais novas. O controle do sobrepeso e edema no início da TRS propicia melhor manejo volêmico e controle cardiovascular destas crianças. Uma maior atenção aos níveis elevados de ferritina no início da TRS, o que podem estar correlacionados com menor sobrevida destes pacientes.

Os resultados obtidos em nosso estudo populacional demonstraram uma correlação entre o aumento do IDH e a diminuição da taxa bruta de mortalidade relacionada à DRC observada no Brasil, possivelmente associada a transição epidemiológica e ao crescimento no número de diagnósticos de DRC. Isto demanda um maior acesso a terapia disponível e resultante declínio nas suas taxas de mortalidade.

Em conclusão, a taxa de mortalidade bruta por DRC ainda é inaceitavelmente alta no Brasil. É imperativo reduzir a taxa de mortalidade por DRC em crianças e adolescentes em nosso meio, por meio de um conjunto de políticas públicas: o aprimoramento dos programas de prevenção e diagnóstico da DRC na atenção primária, a avaliação para o manejo dos fatores de risco para diminuir a progressão da doença e o tratamento das causas e complicações da DRC, e o aumento do acesso à TRS. Essas medidas podem melhorar o tratamento de uma das importantes causas de doenças não transmissíveis no Brasil.

Propomos a realização de estudos multicêntricos nacionais para confirmarmos estes dados obtidos para crianças em diálise, e ampliarmos nossa linha de pesquisa para crianças submetidas a transplante renal.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**2018 Annual Data Report | USRDS | NIDDK.** Disponível em: <<https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/usrds/prior-data-reports/2018>>. Acesso em: 8 dez. 2022.

AKCHURIN, O. M.; KASKEL, F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. **Blood Purification**, v. 39, n. 1–3, p. 84–92, 2015.

**Apresentação - SIM - CGIAE - DAENT - SVS/MS.** Disponível em: <<https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/>>. Acesso em: 2 jul. 2023.

**ARIMA models with regressors.** Disponível em: <<https://people.duke.edu/~rnau/arimreg.htm>>. Acesso em: 12 abr. 2023.

BIKBOV, B. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 395, n. 10225, p. 709–733, fev. 2020.

BONTHUIS, M. et al. Ten-year trends in epidemiology and outcomes of pediatric kidney replacement therapy in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 8, p. 2337–2348, ago. 2021.

CHESNAYE, N. et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 12, p. 2403–2410, dez. 2014.

CHESNAYE, N. C. et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. **Kidney International**, v. 89, n. 6, p. 1355–1362, jun. 2016.

CHESNAYE, N. C. et al. Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. **Pediatric Nephrology**, v. 33, n. 4, p. 585–594, abr. 2018.

CORREA-ROTTER, R. et al. Ethnicity and Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations – An International Perspective. Em: **Chronic Renal Disease**. [s.l.] Elsevier, 2015. p. 833–842.

**Curve Estimation - IBM Documentation**. Disponível em: <<https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/saas?topic=features-curve-estimation>>. Acesso em: 12 abr. 2023.

DHARNIDHARKA, V. R.; FIORINA, P.; HARMON, W. E. Kidney Transplantation in Children. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 6, p. 549–558, 7 ago. 2014.

FERREIRA, E. DE S. et al. Survival and analysis of predictors of mortality in patients undergoing replacement renal therapy: a 20-year cohort. **BMC Nephrology**, v. 21, n. 1, p. 502, 23 nov. 2020.

FRANÇA, E. B. et al. Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 46–60, maio 2017.

HARAMBAT, J. et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 3, p. 363–373, mar. 2012.

HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A. Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 19, p. 1833–1845, 4 nov. 2010.

HIRANO, D. et al. Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. **Pediatric Nephrology**, v. 38, n. 1, p. 1–7, jan. 2023.

**Human Development Indices and Indicators: 2018 Statistical Update**. Disponível em: <<http://report2017.archive.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/>>. Acesso em: 27 nov. 2022.

INGELFINGER, J. R.; KALANTAR-ZADEH, K.; SCHAEFER, F. Averting the Legacy of Kidney Disease – Focus on Childhood. **Nephrology - Open Journal**, v. 1, n. 3, p. e13–e20, 18 abr. 2016.

INKER, L. A. et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n.

5, p. 713–735, maio 2014.

JOHANSEN, K. L. et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 79, n. 4, p. A8–A12, abr. 2022.

KASPAR, C. D. W.; BHOLAH, R.; BUNCHMAN, T. E. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. **Blood Purification**, v. 41, n. 1–3, p. 211–217, 2016.

KAUFMAN, A.; BARREIRA, A. L.; LAND, M. G. P. Survival predictors in children on chronic dialysis in Rio de Janeiro, Brazil: a single center survival analysis study. **Journal of Nephrology**, 9 jun. 2023.

KIM, H.-J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 335–351, 15 fev. 2000.

KONSTANTYNER, T. et al. Pediatric Chronic Dialysis in Brazil: Epidemiology and Regional Inequalities. **PLOS ONE**, v. 10, n. 8, p. e0135649, 18 ago. 2015.

KU, E. et al. Association of Body Mass Index with Patient-Centered Outcomes in Children with ESRD. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 27, n. 2, p. 551–558, fev. 2016.

KYU, H. H. et al. Causes of death among children aged 5–14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 2, n. 5, p. 321–337, maio 2018a.

KYU, H. H. et al. Causes of death among children aged 5–14 years in the WHO European Region: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 2, n. 5, p. 321–337, maio 2018b.

LALJI, R. et al. Health disparities in access to kidney replacement therapy amongst children and adolescents with end-stage kidney disease in low- and lower-middle-income countries. **Kidney International**, v. 97, n. 3, p. 463–465, mar. 2020.

LARKINS, N. G. et al. Survival and transplant outcomes among young children requiring kidney replacement therapy. **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 8, p. 2443–2452, ago. 2021.

LEVIN, A. et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. **The Lancet**, v. 390, n. 10105, p. 1888–1917, out. 2017.

LEVY EREZ, D. et al. Impact of Pediatric Chronic Dialysis on Long-Term Patient Outcome: Single Center Study. **International Journal of Nephrology**, v. 2016, p. 1–7, 2016.

LITWIN, M. et al. Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis - single-center study. **Pediatric Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 996–1001, 1 dez. 2001.

MCDONALD, S. P.; CRAIG, J. C. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 26, p. 2654–2662, 24 jun. 2004.

MEKAHLI, D. et al. Long-Term Outcome of Infants with Severe Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 5, n. 1, p. 10–17, jan. 2010.

MIAN, A. N.; SCHWARTZ, G. J. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 24, n. 6, p. 348–356, nov. 2017.

MITSNEFES, M. M. et al. Mortality Risk Among Children Initially Treated With Dialysis for

End-Stage Kidney Disease, 1990-2010. **JAMA**, v. 309, n. 18, p. 1921, 8 maio 2013.

MORGENSTERN, H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. **Annu Rev Public Health**, v. 16, p. 61–81, 1995.

NERBASS, F. B. et al. Censo Brasileiro de Diálise 2021. **Brazilian Journal of Nephrology**, 4 nov. 2022.

ORTIZ, A. et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. **The Lancet**, v. 383, n. 9931, p. 1831–1843, maio 2014.

PATRY, C. et al. Missing trial results: analysis of the current publication rate of studies in pediatric dialysis from 2003 to 2020. **Pediatric Nephrology**, v. 38, n. 1, p. 227–236, jan. 2023.

SESSO, R.; LUGON, J. R. Global Dialysis Perspective: Brazil. **Kidney360**, v. 1, n. 3, p. 216–219, 26 mar. 2020.

STEVENS, P. E. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 11, p. 825, 4 jun. 2013.

Summary of Recommendation Statements. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 5–14, jan. 2013.

**TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil**. Disponível em:

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 27 nov. 2022.

TJADEN, L. A. et al. Health-related quality of life in patients with pediatric onset of end-stage renal disease: state of the art and recommendations for clinical practice. **Pediatric Nephrology**, v. 31, n. 10, p. 1579–1591, out. 2016.

ÜSKÜDAR CANSU, D. et al. Evaluation of hyperferritinemia causes in rheumatology practice: a retrospective, single-center experience. **Rheumatology International**, v. 41, n. 9, p. 1617–1624, set. 2021.

VERRINA, E. et al. A multicenter experience on patient and technique survival in children on chronic dialysis. **Pediatric Nephrology**, v. 19, n. 1, p. 82–90, 1 jan. 2004.

WARADY, B. A.; NEU, A. M.; SCHAEFER, F. Optimal Care of the Infant, Child, and Adolescent on Dialysis: 2014 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 64, n. 1, p. 128–142, jul. 2014.

WEAVER, D. J. et al. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 12, p. 2319–2330, dez. 2017.

**World Health Organization. (2015). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. World Health Organization.** Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>>. Acesso em: 27 nov. 2022.

ZHANG, N. R.; SIEGMUND, D. O. A Modified Bayes Information Criterion with Applications to the Analysis of Comparative Genomic Hybridization Data. **Biometrics**, v. 63, n. 1, p. 22–32, mar. 2007.

## APÊNDICE A - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/CONEP ESTUDO DE COORTE

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA SOBREVIDA E DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE DO RIO DE JANEIRO

**Pesquisador:** ARNAULD KAUFMAN

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 11972919.2.0000.5264

**Instituição Proponente:** Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.350.927

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Estudo observacional analítico, tipo análise de sobrevida, retrospectivo, de uma coorte de pacientes pediátricos até 18 anos completos com doença renal crônica terminal admitidos na clínica de diálise para seu tratamento.

#### LOCAL DE ESTUDO

O estudo de análise de sobrevida será realizado com dados dos pacientes acompanhados na clínica GAMEN, unidade de diálise conveniada com o Sistema Único de Saúde (SUS), utilizando os dados coletados dos prontuários de pacientes pediátricos com idade até 18 anos completos admitidos nesta unidade para tratamento dialítico.

A clínica GAMEN possui uma sala de diálise pediátrica inaugurada em novembro de 2001, disposta de profissionais em nefrologia e atuando como centro de referência para diálise de pacientes pediátricos e adultos, recebendo pacientes de diversas localidades do Estado do Rio de Janeiro.

#### POPULAÇÃO ELEGÍVEL E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Será constituída por

- \* crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica dialítica

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2593-3842 Fax: (21)2593-6150 E-mail: pesquisa@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA



Continuação do Parecer: 3.350.827

- \* Idade até 18 anos completos
- \* acompanhados nesta unidade desde novembro de 2001 até os dias atuais.

#### COLETA DE DADOS

Será realizada através do levantamento dos dados dos prontuários dos pacientes elegíveis para o estudo e registro das variáveis no Instrumento de Coleta de Dados.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

##### Definições:

\* Sobrevida global: é a medida da probabilidade de sobrevida livre de mortes em 5, 10, 15 anos a partir do nascimento.

##### Eventos e censuras:

Evento: data da morte por qualquer causa.

Censura: data da perda do acompanhamento ou da última consulta ou da ida para centro de transplante renal ou transferência para outra unidade de diálise ou retorno ao tratamento conservador ou data em que completa 19 anos.

##### \* Medidas de frequência

Variáveis numéricas: médias (desvio padrão) e medianas (intervalo interquartil e range). Para cálculo de significância estatística em variáveis com distribuição normal será usado o teste T student. Para variáveis que não atendam aos requisitos para distribuição normal, o teste Mann-Whitney para dois grupos e Kuskal-wallis ou teste mediana para 3 ou mais grupos de comparação.

Variáveis categóricas: percentual em cada grupo, riscos. Teste de exato de Fisher ou qui-quadrado.

##### \* Análise de sobrevida.

Para o cálculo de probabilidade de sobrevida global, utilizaremos o método de Kaplan-Meier, univariável, bivariável e estratificado. Utilizaremos o teste de log-Rank para avaliar a significância estatística das diferenças encontradas.

Para análise multivariável utilizaremos método da regressão dos riscos proporcionais de Cox, univariável e multivariável. Para escolha dos modelos explicativos parcimoniosos, utilizaremos o método por etapas (stepwise), regressivo (backward), usando a razão de verossimilhanças entre os modelos em cada etapa. O pressuposto da proporcionalidade entre os azares será testado.

#### PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados serão codificados e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel12.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2590-3842 Fax: (21)2562-6150 E-mail: pesquisa@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA



Continuação do Pensar: 3.350.937

0 (Office 2013) e processados através do aplicativo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para Windows.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO GERAL**

Avaliar a sobrevida dos pacientes pediátricos portadores de DRCT em terapia dialítica em seus diversos desfechos primários:

- Maioridade com a transferência para atendimento pela nefrologia de adultos
- Retorno ao tratamento conservador
- Abandono ou transferência para outra unidade prestadora de serviços de diálise
- Realização de transplante renal
- Morte

Analisar como eventos secundários controlados pelas variáveis biológicas usuais (fatores prognósticos):

- Episódios de Infecção
- Eventos cardiovasculares necessitando internação ou evoluindo para óbito
- Perda de acesso para diálise
- Necessidade de transfusão sanguínea
- Internações

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar o Impacto prognóstico na sobrevida global dos pacientes com

- Intercomências infecciosas
- Número e causas de internações
- Intercomências com acesso venoso ou peritoneal para diálise
- Grau de disfunção cardíaca
- Troca de método de diálise
- Retorno a terapia dialítica após a perda do enxerto renal
- Características sociodemográficas (sexo, idade, peso, IMC, raça, endereço, religião, renda, escolaridade dos responsáveis e do paciente, e exames laboratoriais de entrada e ao longo do tratamento)
- Avaliação da qualidade da terapia de hemodiálise através do cálculo do Kt/V pelo método de Lowrie 17 ( $Kt/V = \ln(\text{logaritmo natural negativo})$  ureia pré/pós) e do índice de redução de ureia

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2590-3842 Fax: (21)2562-6150 E-mail: pesquisa@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA



Continuação do Parecer: 3.250.927

(IRU = ureia pós – ureia pré / ureia pré).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Apontamos como risco e desconforto do estudo a quebra de confidencialidade dos dados obtidos, que serão minimizados pela não identificação dos pacientes. Todos os demais riscos possíveis decorrem da evolução e terapêutica da doença independentemente da participação da criança no estudo.

Não serão realizados exames adicionais exclusivos para fins da pesquisa, apenas os já solicitados para diagnosticar e acompanhar o tratamento da doença renal crônica dialítica.

Os pacientes não terão ganhos ou gastos financeiros para participar desta pesquisa. Também não serão necessárias visitas extras ao hospital devido à pesquisa. Se houver algum dano devido à participação na pesquisa, há garantias de assistência total e gratuita, indenização e pagamento das despesas.

**CONFIDENCIALIDADE DA INFORMAÇÃO**

Todos os pacientes serão incluídos no banco de dados sob um código alfanumérico, cuja confidencialidade será mantida sob responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os autores, na resposta às pendências apontadas no parecer 3.284.444 datado de 25 de Abril de 2019, afirmam que será retirada do corpo deste projeto a utilização de dados que seriam obtidos através do sistema de informações de mortalidade do DATASUS, tendo em vista a não adequação apontada. Em outra oportunidade os autores submeterão o estudo com o DATASUS ao CEP para análise.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Os autores responderam às pendências do parecer 3.284.444 de 25/04/19 informando que o estudo referente à utilização dos dados do DATASUS será excluído do presente projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme procedimentos definidos na Resolução CNS 456/12 do Conselho Nacional de Saúde

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2590-3842 Fax: (21)2592-6150 E-mail: pesquisa@ppmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA



Continuação do Parecer: 3.350.927

(CNS) do Ministério da Saúde (MS), cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais, final ou de suspensão do projeto para serem apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, o CEP poderá acompanhar o desenvolvimento dos projetos de pesquisa por meio dos relatórios fornecidos pelo pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1242987.pdf	16/05/2019 10:01:35		Aceito
Outros	Resposta.pdf	16/05/2019 10:00:56	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetomodificado.docx	16/05/2019 09:55:47	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	14/04/2019 20:11:26	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	14/04/2019 20:11:05	ARNAULD KAUFMAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 27 de Maio de 2019

Assinado por:

José Cesar da Fonseca Junqueira  
(Coordenador(a))

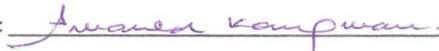
Endereço: Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2590-3842 Fax: (21)2592-6150 E-mail: pesquisa@ppmg.ufrj.br

## APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS ESTUDO DE COORTE

### Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Eu, ARNAULD KAUFMAN, tenho conhecimento e cumprirei os requisitos da resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Como pesquisador responsável pela pesquisa ANÁLISE DA SOBREVIDA E DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA EM UMA CLÍNICA SATÉLITE DO RIO DE JANEIRO, comprometo-me a manter a privacidade e confidencialidade dos dados utilizados dos prontuários dos pacientes, dos quais não foi possível obter o consentimento informado previamente, preservando integralmente o anonimato dos pacientes e da equipe de saúde envolvida no atendimento prestado. Os dados coletados a partir dos prontuários serão somente os referentes às variáveis em estudo previstas no projeto de pesquisa e somente poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam.

Rio de Janeiro, 11 de abril de 2019.

Assinatura: 

Nome: ARNAULD KAUFMAN

## APÊNDICE C - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP/CONEP ESTUDO POPULACIONAL

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** MORTALIDADE POR DOENÇA RENAL CRÔNICA PEDIÁTRICA NO BRASIL

**Pesquisador:** ARNAULD KAUFMAN

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 70604523.5.0000.5264

**Instituição Proponente:** Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.162.077

#### Apresentação do Projeto:

Informações retiradas do documento "Projeto.docx", postado em 13/06/23:

Trata-se de um Estudo ecológico descritivo com base na mortalidade relacionada à DRC em crianças e adolescentes, estimada com base na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), usando a lista de relatórios de dados anuais do Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS) de 2018 para os códigos de diagnóstico de causas de morte:

A18.1 Tuberculose do aparelho geniturinário

A52.7 Outr form de sífilis tard sintomática

B52.0 Malária p/Plasmodium malariae c/ nefropatia

C64 Neopl malig do rim exceto pelve renal

C68.9 Neoplasia maligna de Órgão urinário NE

D30.0 Neoplasia benigna do Rim

D41.0-D41.2 Neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido do trato urinário (rim, pelve renal e ureter)

D59.3 Síndr hemolítico-urêmica

E10.2 Diabetes mellitus insulino dependente com complicações renais

E11.2 Diabetes mellitus não insulino dependente com complicações renais

E13.2 Outros tipos especificados de diabetes mellitus com complicações renais

**Endereço:** Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria (PPMG) 1º andar - Ilha do Fundão  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-912  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3038-4812 **E-mail:** cep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 6.182.077

E74.8 Outros distúrbios especificados do metabolismo de carboidratos

I12 Doença renal hipertensiva

I13 Doença cardíaca e renal hipertensiva

K76.7 Síndr hepatomenal

M10.3 Gota devida à disfunção renal

M32.1 Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas

N01 Síndrome nefrítica rapidamente progressiva

N02 Hematúria recidivante e persistente

N03 Síndrome nefrítica crônica

N04 Síndrome nefrótica

N05 Síndrome nefrítica não especificada

N06 Proteinúria isolada com lesão morfológica especificada

N07 Nefropatia hereditária não classificada em outra parte

N08 Transtornos glomerulares em doenças classificadas em outra parte

N13 Uropatia obstrutiva e por refluxo

N14 Afeções Tubulares e Túbulo-Intersticiais Induzidas Por Drogas ou Metais Pesados

N15 Outras doenças renais túbulo-Intersticiais

N16 Transtornos renais túbulo-Intersticiais em outras doenças

N17 Insuficiência renal aguda

N18 Insuficiência renal crônica

N19 Insuficiência renal NE

N25 Osteodistrofia renal

N26 Rim contralado, não especificado

O10.4 Hipertensão secundária pré-existente complicando a gravidez, o parto e o puerpério

O12 Edema / Proteinúria gestacional

O26.8 Outras afeções especificadas, ligadas a gravidez

O90.8 Outras complicações do puerpério, não classificadas em outra parte

Q26.0 Estenose congênita da veia cava

Q26.1 Persistência da veia cava superior esquerda

Q26.2 Comunicação venosa pulmonar anormal total

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria IPPMG 1o andar - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-4812 E-mail: oep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 6.182.077

- Q26.3 Comunicação venosa pulmonar anormal parcial
- Q61.0 Cisto congênito único do rim
- Q61.1 Rim policístico, autossômico recessivo
- Q61.2 Rim policístico, autossômico dominante
- Q61.3 Rim policístico não especificado
- Q61.4 Displasia renal
- Q61.5 Cisto medular do rim
- Q61.8 Outras doenças císticas do rim
- Q62.0 Hidronefrose congênita
- Q62.1 Atresia e estenose do ureter
- Q62.2 Megaureter congênito
- Q62.3 Outras anomalias obstrutivas da pelve renal e do ureter
- Q62.4 Agenesia do ureter
- Q62.5 Duplicação do ureter
- Q62.6 Má-posição do ureter
- Q62.7 Refluxo vesico-uretero-renal congênito
- Q62.8 Outras malformações congênitas do ureter
- R94.4 Resultados anormais de estudos da função renal.

Os dados serão retirados do banco de dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do DATASUS de 1996 a 2017 ("TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil", [s.d.]).

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise de tendência temporal:

A taxa bruta associada a DRC será calculado para cada grupo etário (menos de um ano, 1 a 4, 5 a 9, 10 a 14 e 15 a 19) para o Brasil como um todo e suas diferentes regiões e expresso por 100.000 crianças por ano. A variação percentual anual (em Inglês APC) e a variação percentual anual média (em Inglês AAPC) de cada CKDMR serão estimados usando análise de regressão de Poisson, enquanto a presença de possíveis quebras nas tendências temporais será avaliada com a análise de regressão joinpoint. Para identificar mudanças nas tendências de taxa de mortalidade, a regressão joinpoint será estimada para cada grupo etário e sexo, utilizando o programa Joinpoint.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria IPPMG 1o andar - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-4812 E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 6.182.077

Regression, Versão V4.8.0.1 (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).

Ajuste de comparação múltipla Para comparar a proporção de mortes na população por diferentes regiões em cada grupo etário, será utilizado o teste qui-quadrado. Para correção para comparações múltiplas, será utilizado o procedimento de Bonferroni.

#### PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados serão codificados e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel 12.0 (Office 2013) e processados através do aplicativo Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0 para Windows.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo será relatar a prevalência da mortalidade por DRC pediátrica no Brasil, utilizando dados do DATASUS, no período de 1996 a 2017.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar as tendências de mortalidade (taxa de mortalidade padronizada por idade nas faixas menores de 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos e 15-19 anos) por doença renal crônica no Brasil e suas regiões, com base nos dados disponíveis no sistema de informação de mortalidade do DATASUS.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente projeto foi elaborado em consonância com o estabelecido na Resolução 466/12 do CONEP/Ministério da Saúde e suas complementares. Será iniciado após aprovação pelo Sistema CEP/CONEP. O pesquisador assinará um termo de compromisso para utilização dos dados constantes no prontuário médico (Apêndice B).

#### RISCOS E DESCONFORTO

O DATASUS é um sistema que compila e disponibiliza dados sobre saúde no Brasil. Serão utilizados dados não identificáveis o que minimiza os potenciais riscos e desconfortos associados aos dados obtidos.

A fonte de dados é o DATASUS, sistema de acesso livre.

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria IPPMG 1o andar - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-4812 E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 6.182.077

Os riscos são mínimos, pois não há identificação de pacientes no banco de dados.

Há benefícios ligados ao aumento de conhecimento na área.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa bem estruturada, relevante para a saúde no país.

Não há óbice ético ou metodológico para a execução do projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

1. Folha de rosto: adequada;
2. Termo de Anuência Institucional: adequado;
3. Termo de Compromisso de Utilização dos Dados: adequado;
4. Formulário de coleta de dados: adequado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pendência em relação a assinar o TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS foi atendida.

O Comitê de Ética em Pesquisa do IPPMG deliberou em Reunião Ordinária de seus membros parecer favorável à aprovação do presente projeto de pesquisa. O projeto está em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e com a Norma Operacional do Conselho Nacional de Saúde nº 001/13.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme procedimentos definidos na Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde (MS), cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais, final ou de suspensão do projeto para serem apreciados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Desta forma, o CEP poderá acompanhar o desenvolvimento dos projetos de pesquisa por meio dos relatórios fornecidos pelo pesquisador responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2161035.pdf	04/07/2023 16:33:13		Aceito

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria IPPMG 1o andar - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-4812 E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



Continuação do Parecer: 6.182.077

Outros	Termo_de_Compromisso_de_Utilizacao_dos_Dados.pdf	04/07/2023 16:32:49	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
Outros	FolhaAnuencia.pdf	14/06/2023 14:20:29	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	14/06/2023 14:16:31	ARNAULD KAUFMAN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	13/06/2023 18:17:21	ARNAULD KAUFMAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Julho de 2023

Assinado por:  
Joelene de Fátima Landgraf  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Bruno Lobo 50 Prédio de Pediatria IPPMG 1o andar - Ilha do Fundão  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-912  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3938-4812 E-mail: cep@ippmg.ufrj.br

## APÊNDICE D – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS ESTUDO POPULACIONAL

### APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

Como pesquisador principal do estudo, "**Mortalidade por doença renal crônica pediátrica no Brasil – uma análise de tendência temporal**", declaro que tenho conhecimento e cumprirei os requisitos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados utilizados do sistema de saúde DATASUS.

Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.

Rio de Janeiro, 13 de junho de 2023.



**Arnaud Kaufman**

**Pesquisador principal**