

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ESTATÍSTICA APLICADA

JOSÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA SILVA

**Caracterização descritiva do custo do tratamento de uma doença rara
no Estado de Minas Gerais: o preço da Fenilcetonúria**

BELO HORIZONTE - MG

2023

JOSÉ ARAÚJO DE OLIVEIRA SILVA

**Caracterização descritiva do custo do tratamento de uma doença rara
no Estado de Minas Gerais: o preço da Fenilcetonúria**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Estatística do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Especialista. Área de Concentração: Estatística Aplicada.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Lopes de Oliveira

BELO HORIZONTE - MG

2023

Silva, José Araújo de Oliveira.

S586c Caracterização descritiva do custo do tratamento de uma doença rara no Estado de Minas Gerais: o preço da Fenilcetonúria [recurso eletrônico] / José Araújo de Oliveira Silva – 2023.

1 recurso online (32 f. il., color.) : pdf.

Orientador: Guilherme Lopes de Oliveira

Monografia (especialização) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística.

Referências: f. 31-32

1. Estatística. 2. Análise de séries temporais. 3. Aminoácidos – Metabolismo. 4. Fenilcetonúria – Análise espacial (Estatística) - Minas Gerais. 4. Correlação (Estatística) – Fenilcetonúria – Aspectos econômicos – Minas Gerais. I. Oliveira, Guilherme Lopes de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística. III. Título.

CDU 519.2(043)



Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Estatística
Programa de Pós-Graduação / Especialização
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha
31270-901 – Belo Horizonte – MG

E-mail: pgest@ufmg.br
Tel: 3409-5923 – FAX: 3409-5924

ATA DO 318º. TRABALHO DE FIM DE CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ESTATÍSTICA DE JOSÉ ARAUJO DE OLIVEIRA SILVA.

Aos treze dias do mês de dezembro de 2023, às 17:00 horas, com utilização de recursos de videoconferência a distância, reuniram-se os professores abaixo relacionados, formando a Comissão Examinadora homologada pela Comissão do Curso de Especialização em Estatística, para julgar a apresentação do trabalho de fim de curso do aluno **José Araújo de Oliveira Silva**, intitulado: “Caracterização descritiva do custo do tratamento de uma doença rara no Estado de Minas Gerais: o preço da Fenilcetonúria”, como requisito para obtenção do Grau de Especialista em Estatística. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Guilherme Lopes de Oliveira – Orientador, após dar conhecimento aos presentes do teor das normas regulamentares, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Após a defesa, os membros da banca examinadora reuniram-se sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foi atribuída a seguinte indicação: o candidato foi considerado Aprovado condicional às modificações sugeridas pela banca examinadora no prazo de 30 dias a partir da data de hoje por unanimidade. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente Ata, que será assinada por todos os membros participantes da banca examinadora. Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2023.

Documento assinado digitalmente
gov.br GUILHERME LOPES DE OLIVEIRA
Data: 13/12/2023 10:04:54-0300
Verifique em <https://validar.jbr.gov.br>

Prof. Dr. Guilherme Lopes de Oliveira (Orientador)
DECOM/CEFET-MG

Roberto da Costa
Quinino:80871291720
Assinado de forma digital por
Roberto da Costa
Quinino:80871291720
Dados: 2023.12.13 19:22:48 -0300

Prof. Dr. Roberto da Costa Quinino
DEST/ICEX/UFMG

AGRADECIMENTOS

À vida.

Agradeço aos meus pais pelo apoio.

Ao orientador Prof. Dr. Guilherme Lopes de Oliveira pelo apoio nessa jornada, muito turbulenta, mas sempre disponível e gentil. Muito obrigado.

Aos professores do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Estatística da UFMG, pelo apoio na realização desta jornada.

Aos funcionários da UFMG sempre dispostos em ajudar.

Ao coordenador do curso, Prof. Dr. Roberto da Costa Quinino pela ajuda dos prazos e disponibilidade.

À UFMG, pela oportunidade de o curso ser disponível à distância nessa edição e para as secretárias do curso, que me ajudaram com agilidade e gentileza.

RESUMO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças metabólicas hereditárias que resultam da falta de alguma atividade enzimática ou defeito no transporte de proteínas, cujo tratamento principal é o nutricional por meio de uma dieta restrita em proteínas. O tratamento consiste em controle da ingestão de proteína de forma a controlar o acúmulo de metabólitos tóxicos. Além disso, para evitar a desnutrição, o tratamento dietoterápico dos pacientes precisa de uma suplementação com fórmula de aminoácidos, com quantidades individualizadas controladas e de custo elevado. No Brasil a fenilcetonúria (PKU) é o EIM mais antigo e esse custo ainda é desconhecido por região, em especial no Estado de Minas Gerais (MG). O tratamento para a PKU é essencial para os pacientes terem uma qualidade de vida normal e menos desfechos clínicos desfavoráveis, em especial o atraso neuropsicomotor, além de ser um direito do cidadão brasileiro. Assim, o objetivo desta pesquisa é analisar o preço da fórmula metabólica para PKU e seu custo para MG desde a sua implementação no teste do pezinho. Os dados foram obtidos por meio da Lei de Acesso à Informação nº 12.527 no período de 2004 a 2022. Os dados usados neste estudo indicam que a taxa de incidência de PKU no período foi de 4,06 por 100 mil nascidos-vivos. Houve um aumento de gastos de forma geral pelo Estado de Minas Gerais, acompanhado por aumento também com os gastos na área da Saúde. Não houve indício de correlação entre os custos totais com latas de PKU e os gastos específicos do Estado com a área da Saúde. Porém, com o aumento dos recursos/gastos com Saúde, uma quantidade maior de latas tem sido comprada, com custo anual médio de R\$1.852.461,81 no período. Proporcionalmente, o gasto com a PKU tem se mantido estável com relação aos gastos totais com Saúde, o que de certo modo faz sentido já que a taxa de incidência também tem se mantido estável. Como o impacto não tem sido significativo no orçamento da saúde do Estado, é possível a manutenção da disponibilidade da suplementação por parte do Estado. Mais estudos são necessários para avaliar como os gestores do Estado podem aprimorar o auxílio às famílias da população acometida com a doença.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo; Fenilcetonúria; Fórmula de aminoácidos.

ABSTRACT

Inborn Errors of Metabolism (IEM) are hereditary metabolic diseases that result from the lack of some enzymatic activity or defect in protein transport, whose main treatment is nutritional through a diet with protein restriction. Treatment consists of controlling protein intake to control the accumulation of toxic metabolites. Furthermore, to avoid malnutrition, diet therapy treatment for patients requires supplementation with an amino acid formula, in individualized, controlled quantities and at a high cost. In Brazil, phenylketonuria (PKU) is the oldest IEM and this cost is still unknown by region, mainly in the State of Minas Gerais (MG). PKU treatment is essential for patients to have a normal quality of life and fewer unfavorable clinical outcomes, mainly neuropsychomotor delay, in addition to being a right of Brazilian citizens. Thus, the objective of this research is to analyze the price of the metabolic formula for PKU and its cost to the MG since its implementation in the heel prick test. The data were obtained through the Access to Information Law n° 12,527 in the period from 2004 to 2022. The data used in this study indicate that the incidence rate of PKU in the period was 4.06 per 100 thousand live births. There was an increase in spending in general throughout the State of Minas Gerais, accompanied by an increase in spending in the Health area. There was no indication of a correlation between the total costs with PKU doses and the State's specific spending in the Health area. However, with the increase in State resources/spending on Health, a greater quantity of doses has been acquired, with an average annual cost of R\$ 1,852,461.81 in the period. Proportionally, spending on PKU remained stable in relation to total spending on Health, which in a way makes sense, since the incidence rate also remained stable. As the impact has not been significant on the State's health budget, it is possible for the State to maintain the availability of supplementation. More studies are needed to evaluate how State managers can improve assistance to families in the population affected by the disease.

Keywords: Amino acid formula; Inborn Errors of Metabolism; Phenylketonuria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Via metabólica da fenilalanina.....	14
Figura 2. Exemplo de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina.....	15
Figura 3. Número de novos casos de PKU e a taxa de incidência no estado de Minas Gerais.....	19
Figura 4. Boxplot das compras das latas de PKU no estado de Minas Gerais.....	21
Figura 5. Correlação entre novos casos de PKU e o custo total de latas para menores de um ano.....	22
Figura 6. Custo de novos casos de PKU por ano.....	23
Figura 7. Correlação dos gastos totais das latas de PKU, Estado e em Saúde em Minas Gerais.....	23
Figura 8. Despesas em Saúde do Estado de Minas Gerais.....	24
Figura 9. Despesas totais do Estado de Minas Gerais.....	25
Figura 10. Despesas em Saúde do Estado de Minas Gerais.....	25
Figura 11. Gasto total por ano de PKU no Estado de Minas Gerais.....	26
Figura 12. Gasto proporcional do Estado de Minas Gerais com fórmula de suplementação para PKU em relação aos gastos do Estado com a área da Saúde.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise descritiva das compras das fórmulas para pacientes com PKU de Minas Gerais20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FA	Fórmula de Aminoácidos
FAL	Fenilalanina
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
LAI	Lei de Acesso à Informação
PAH	Fenilalanina Hidroxilase
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PHE	do inglês, Phenylalanine
PKU	do inglês, Phenylketonuria
SS	Secretaria de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Motivação e justificativa	11
1.2 Objetivos	12
1.2.1 Objetivo geral	12
1.2.2 Objetivos específicos.....	12
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	13
2.1. A triagem da Fenilcetonúria no Brasil.....	13
2.2 Tratamento da Fenilcetonúria: desafios e custos	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS	17
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	19
REFERÊNCIAIS	31

1 INTRODUÇÃO

1.1 Motivação e justificativa

A fenilcetonúria (PKU; OMIM #261600) é uma doença genética de herança autossômica recessiva causada por mutações no gene que codificam a enzima hepática fenilalanina hidroxilase, cuja função é converter a fenilalanina em tirosina, dependente do cofator tetrahidrobiopterina (BH4) (VAN SPRONSEN et al., 2021).

A fenilcetonúria (PKU), sendo abreviado do inglês *Phenylketonuria*, foi uma doença pioneira nos erros inatos do metabolismo (EIM). Ela foi descoberta em 1934 pelo médico Dr. Følling após a queixa de uma mãe com filhos com a urina com odor forte. Ele examinou as crianças e testou a urina para corpos cetônicos, usando cloreto férrico e obteve em seu resultado uma cor verde, diferente da cor roxa esperada. Ele confirmou por meio do ácido fenilpirúvico que o resultado observado era derivado do aminoácido fenilalanina, de fonte dietética. Após isso ele nomeou o evento de “oligofrenia fenilpirúvica” (FØLLING, 1994; SCRIVER, 1996; WOOLF, ADAMS, 2020).

Duas décadas mais tarde, em 1947, Jervis e colaboradores demonstraram que a doença ocorria devido à deficiência enzimática, a fenilalanina hidroxilase (PAH). A doença foi renomeada para Fenilcetonúria posteriormente (JERVIS, 1950; DIAMENT, LEFÈVRE, 1967; ARNOLD, 2018; WOOLF, ADAMS, 2020). Em 1951, o Dr. Louis I. Woolf apresentou as primeiras ideias de uma dieta restrita em fenilalanina (FAL) baseada em uma mistura de aminoácidos sem FAL para repor as proteínas da dieta, juntamente com carboidratos, vitaminas e minerais. Devido ao alto custo, a dieta não foi viável e ressurgiu a opção de um hidrolisado de proteína, já usado em dietas enterais, porém sem fenilalanina.

A dieta restrita em FAL é a principal forma de tratamento na PKU. O tratamento dietético tem como princípios: restrição da proteína natural, para o controle da ingestão de fenilalanina e prevenção do acúmulo de FAL no sangue e tecidos; utilização de mistura de aminoácidos sintéticos (fórmula de aminoácidos/metabólica) isentos de fenilalanina em substituição à proteína natural retirada da dieta; fornecida pelo Estado brasileiro pelo alto custo, garantia de uma dieta equilibrada em todos os seus nutrientes, inclusive vitaminas e minerais; e por fim, assegurar crescimento e desenvolvimento adequados. O tratamento é para toda a vida do indivíduo e, caso não seja seguido, ocorrem prejuízos pelas associações negativas entre concentrações elevadas de FAL e neurocognição (AHRING et al., 2009; SINGH et al., 2014; VOCKLEY et al., 2014; MACDONALD, 2020). A fenilcetonúria é um

modelo para as outras doenças genéticas do metabolismo das proteínas (MUNTAU, GERSTING, 2010).

O diagnóstico da PKU é estabelecido pelos programas de Triagem Neonatal, pois permite o tratamento precoce, com introdução de terapia dietética, que evitará o desenvolvimento do quadro clínico. A Triagem Neonatal é realizada a partir da dosagem quantitativa da FAL sanguínea em amostras colhidas em papel-filtro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O motivo desse trabalho nasce da prática clínica do autor ao trabalhar em um ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo no Centro em Referência em Erros Inatos do Metabolismo na Universidade Federal de São Paulo (CREIM/UNIFESP) há 13 anos como nutricionista, percebendo que às vezes as famílias e pacientes ficam desamparados pelo Estado em relação ao acesso às fórmulas metabólicas essenciais ao tratamento da PKU e outros EIM. Além disso, o custo praticado para comprar a lata no Estado de São Paulo é inacessível, pois muitas vezes é quase o salário da família. Outra questão que gera incômodo quanto a este escopo é a narrativa de que “[...] essa doença é cara para o Estado...” feita muitas vezes sem demonstração de custos para fomentar uma discussão mais aprofundada.

Há três décadas a triagem neonatal é a chave para o diagnóstico de pacientes com PKU. Entretanto, seu custo ainda é pouco discutido no Brasil. O presente artigo tem o objetivo geral de analisar o comportamento desse custo no Estado de Minas Gerais desde sua implementação até 2022.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Analisar como o custo do tratamento da PKU impactou o orçamento do Estado de Minas Gerais ao longo dos anos de 2004 a 2021.

1.2.2 Objetivos específicos

- Analisar os dados das compras das fórmulas metabólicas pelo Estado de Minas Gerais desde a sua implementação;
- Identificar as quantidades e os preços praticados no período analisado;
- Calcular a taxa de novos casos de pacientes com PKU com relação ao total de nascidos vivos no Estado de Minas Gerais;
- Correlacionar os números de casos de pacientes com os preços das latas de fórmula metabólica; os custos do Estado com a área da Saúde e com a taxa de casos novos.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 A triagem da Fenilcetonúria no Brasil

No Brasil, a Fenilcetonúria (PKU) foi inserida obrigatoriamente na triagem neonatal em 1992, por meio do programa de Triagem Neonatal chamada de “Teste do Pezinho” ao Sistema Único de Saúde (SUS) pela portaria GM/MS n.º 22, de 15 de janeiro de 1992. O nome do teste é devido à coleta de sangue ser feita no calcanhar do recém-nascido, entre 3 e 5 dias de vida. Para a PKU é orientado que a coleta seja feita até 48 horas após o nascimento. Naquela época, a estimativa no Brasil era que 10% da população tinha algum tipo de deficiência, e as doenças raras estavam entre as causas, gerando um impacto importante na Saúde Pública. As doenças triadas no início do programa de Triagem Neonatal eram a PKU e o Hipotireoidismo Congênito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O número de doenças raras triadas pelo teste aumentou por meio da portaria n.º 822, de 06 de junho de 2001, criando assim o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Em 2001, um total de 6 doenças passaram a ser testadas, sendo elas: Fibrose cística, Hiperplasia adrenal congênita, Hipotireoidismo congênito, Deficiência de biotinidase e Fenilcetonúria. Recentemente, por meio da Lei n.º 14.154/2021, esse número atingiu 50 doenças, que serão implementadas em 5 fases, permitindo o acesso precoce ao tratamento e diminuindo os desfechos clínicos desfavoráveis, em especial ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Por definição, doença rara é “que afeta até 65 pessoas em cada grupo de 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. O número exato de doenças raras não é conhecido, mas estima-se que existam entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes em todo o mundo” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Por meio da Triagem Neonatal é possível estimar uma incidência de PKU no Brasil, antes desconhecida. No estudo de Marini et al., (2007) os autores encontraram uma incidência de 1:25.326 no Brasil, ou seja, 1 indivíduo doente para cada 25.326 nascidos vivos. Entretanto, eles reforçam que nem todos os estados do Brasil estavam com a cobertura mínima das doenças testadas e em 2000 essa cobertura era de 30% (17 estados somente) aumentando para 80,2% em 2005. Esse número varia bastante dependendo do país e da etnia, chegando a ser mais frequente em alguns países, por exemplo, 1:4.500 na Irlanda e mais raro na Tailândia com 1:212.000 recém-nascidos (WAISBREN et al., 2007).

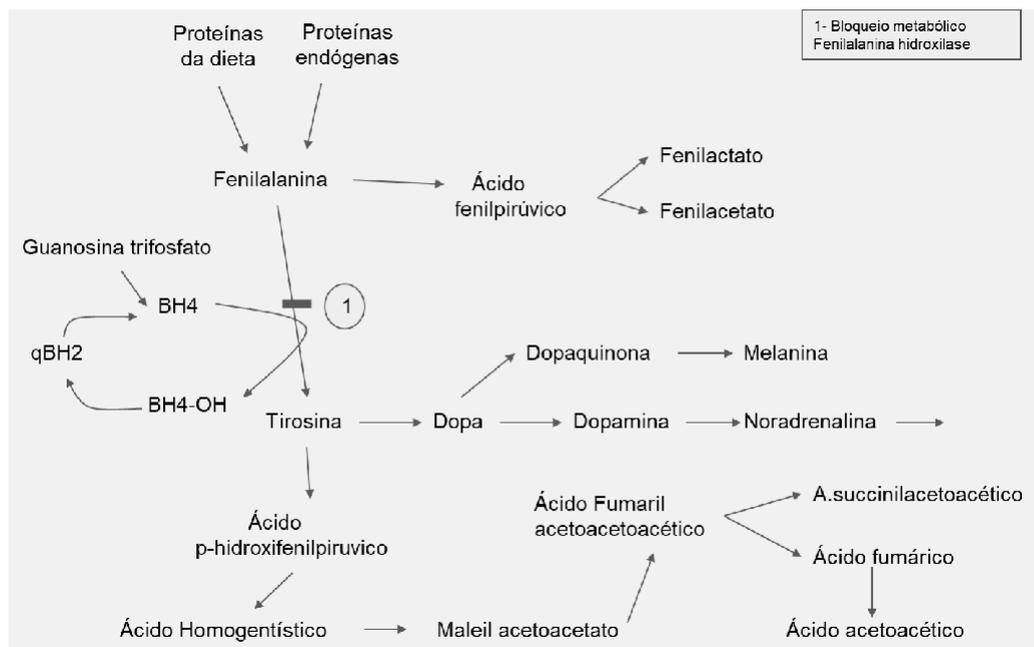
A definição da triagem neonatal foi imprescindível para garantir o diagnóstico aos pacientes com PKU no Brasil. Entretanto, ainda temos desafios, como o tamanho do país, de

dimensões continentais, falta de recursos, estrutura e equipe especializada. Mas isso não é somente no Brasil. Na América Latina, além da desigualdade social, o tratamento após o diagnóstico é fundamental para que os pacientes não tenham os desfechos desfavoráveis da doença, sendo o mais grave, danos ao sistema nervoso central. O acesso à fórmula de aminoácidos é imprescindível, além de outras abordagens terapêuticas (POLONI et al., 2021).

2.2 Tratamento da Fenilcetonúria: desafios e custos

O tratamento da PKU é essencial para os pacientes terem qualidade de vida e exercerem sua cidadania plena. Entretanto, a adesão é um elemento desafiador. O paciente com diagnóstico de PKU deverá seguir uma dieta restrita por toda a vida, sendo proibido de ingerir alimentos de fonte animal (carnes, ovos, leites e derivados) que contém altas quantidades de fenilalanina. Os cereais, legumes e frutas são quantificados. A dieta prescrita pelo nutricionista é baseada na idade e sexo do paciente. O controle é feito pela medição dos níveis de fenilalanina no sangue e adequado conforme o paciente cresce. A quantidade de proteína é por g/kg dia. O objetivo da dieta é promover o crescimento pômbero-estatural e evitar sequelas. A fenilalanina é um aminoácido essencial, mas deve ser controlada para evitar a sobrecarga da via bloqueada no esquema exibido na Figura 1 e promovendo a síntese de tecidos essenciais (ACOSTA E YANNICELII, 2001).

Figura 1. Via metabólica da fenilalanina



Fonte: Adaptado de Acosta e Yannicelii (2001).

Devido à restrição de fontes importantes de nutrientes, a dieta dos pacientes com PKU necessitam da fórmula metabólica isento da fenilalanina, que se trata de um suplemento em pó, rico em aminoácidos, vitaminas e minerais. A fórmula de aminoácidos (FA) é indicada conforme o peso do paciente, em g/kg. Dependendo do pregão, que visa o melhor custo-benefício entre o preço das latas, demanda interna pelo produto para a idade específica e condições de concorrência entre as marcas, há opções de compra conforme a idade, mas isso não é um fator limitante, ou seja, uma fórmula indicada para pacientes com mais de um ano de idade pode ser usada para bebês com menos de um ano de idade levando-se em conta a dosagem apropriada. As fórmulas de suplementação são consideradas de alto custo e fornecidas pela SUS (Figura 2).

Figura 2. Exemplo de fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina



Fonte: Google acessado em 07/12/2023.

Apesar de a triagem neonatal estar estabelecida no Brasil há 30 anos e a FA ser fornecida pelo SUS, esses fatores não são garantias de acesso permanente e estável ao tratamento. Há diversos fatores para isso: falta de verba dos estados para comprar a fórmula; falta de insumos pelas fabricantes; troca de gestão política; e gestão de compras (HERRERA et al., 2011). Além disso, há a judicialização desses insumos por diversas famílias. No estudo de Herrera *et al.* (2011), os autores relatam as dificuldades das famílias do Rio Grande do Sul ao acesso à fórmula de aminoácidos. Muitas famílias judiciariam o acesso, mesmo assim, a oferta foi

irregular. Tal cenário de insegurança é relatado em outros países da América Latina também por Poloni *et al.* (2020).

Por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o SUS procura ter mais organização do tratamento de algumas doenças, sendo o de PKU realizado em 2020, com as terapias indicadas para o tratamento, além da indicação da FA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico quantitativo descritivo no Estado de Minas Gerais, Brasil, com dados obtidos por meio da Lei de Acesso à Informação nº 12.527 (LAI). As variáveis de interesse principal solicitadas foram o número de casos novos de fenilcetonúria detectados em Minas Gerais anualmente de 2004 a 2022, acompanhado do total de latas da fórmula de suplementação adquiridas e o custo total da aquisição. A escolha do período inicial da solicitação teve como base as informações disponíveis pela Secretaria de Saúde de Minas Gerais. Os anos anteriores não estão disponíveis via LAI.

Foram realizadas 11 solicitações destas informações para a Secretaria de Saúde de Minas Gerais, sendo necessário recorrer em 1ª instância 4 vezes. Cada pedido teve 20 dias para serem deferidos, prorrogáveis por mais 10 dias. As planilhas fornecidas foram no formato Excel, mas com observações faltantes e/ou errôneas, sendo necessárias solicitações seguidas até que se obtivesse um conjunto de dados com mínima capacidade de análise descritiva.

Para os dados solicitados via LAI sobre os pacientes com PKU, foram obtidos os novos casos entre 2005 até 2021. Os dados anteriores de 2005 não foram fornecidos, pois a secretaria informou que haveria impacto na rotina dos servidores, respaldados pela LAI. Vale mencionar que foi feito um convite para ir à Secretaria averiguar os dados presencialmente, mas esta opção não foi considerada devido à inviabilidade. Para 2022, último ano solicitado, a planilha enviada veio sem preenchimento.

Para cada ano, a planilha de dados fornecida continha todas as compras ou pregões realizados. Os custos das latas, quantidades e tipos de fórmula de suplementação comprada foram disponibilizadas separadas por faixa etária do público-alvo definido na compra/pregão. As informações foram então agrupadas por ano da compra e idade (<1 ano e >1 ano) no período de 2005 a 2021.

Para fins de cálculo da taxa de casos novos de PKU, dados epidemiológicos a respeito do número de nascidos vivos foi consultado através do DATASUS (TABNET Win32.2) no período de 2005-2021 (último ano disponível no banco de dados). A taxa de incidência foi definida como o quociente do número de casos novos e o total de nascidos-vivos em cada ano, multiplicado por 100 mil.

Além disso, dados relacionados aos custos do Estado de Minas Gerais com a área da saúde foram retirados do site <https://www.transparencia.mg.gov.br/>. Os dados dos gastos em

saúde até 2013 eram lotados pela Secretaria de Saúde do Estado (expresso em milhões de reais) e depois esses gastos foram incorporados pelo “Fundo do Estado em Saúde”, expresso em bilhões de reais. Os dados foram padronizados em bilhões de reais pelo uso do “Fundo do Estado em Saúde”.

Os rótulos dados para as variáveis dentro do *software* R foram os seguintes: *Novos_casos_Fenilcetonúricos_MG* (relação de bebês diagnosticados com PKU), *Nascidos_Vivos_MG* (número de nascidos vivos em Minas Gerais), *Taxa_Incidência* (relação dos novos casos que ocorreram com os nascidos vivos). Os dados a seguir foram separados pelo ano de indicação do uso da fórmula: *Ano_* (data do pedido da fórmula de aminoácidos); *Qtd. Lata_Ano* (número de latas compradas), *Valor_Lata_Ano* (valor de cada lata) *Valor_Total_Ano* (valor total daquele período), *Total_PKU_Ano* (valor de todas as latas compradas por ano), *Despesa_Total_Estado* (custo total do estado em todas as áreas), *Despesa_Total_Saúde* (custo total do estado com a área da saúde) *%_Desp_Total_Saúde* (relação do custo total do estado para área da saúde em porcentagem) e *%_Desp_PKU_Saúde* (custo do tratamento de PKU para área da saúde em porcentagem).

Os dados e gráficos foram realizados pelo *software* R (R Core Team, 2022), versão 2022.12.0 e o *software* da Microsoft Excel[®] versão 365. Para verificar a normalidade foi usado o teste de Shapiro-Wilk com 5% de significância. As informações da taxa e gastos foram submetidas à estimativa dos coeficientes de correlação linear de Pearson (r) com o intuito de se analisar uma possível relação. A significância da correlação poderia ser testada em casos de variáveis com distribuição Normal.

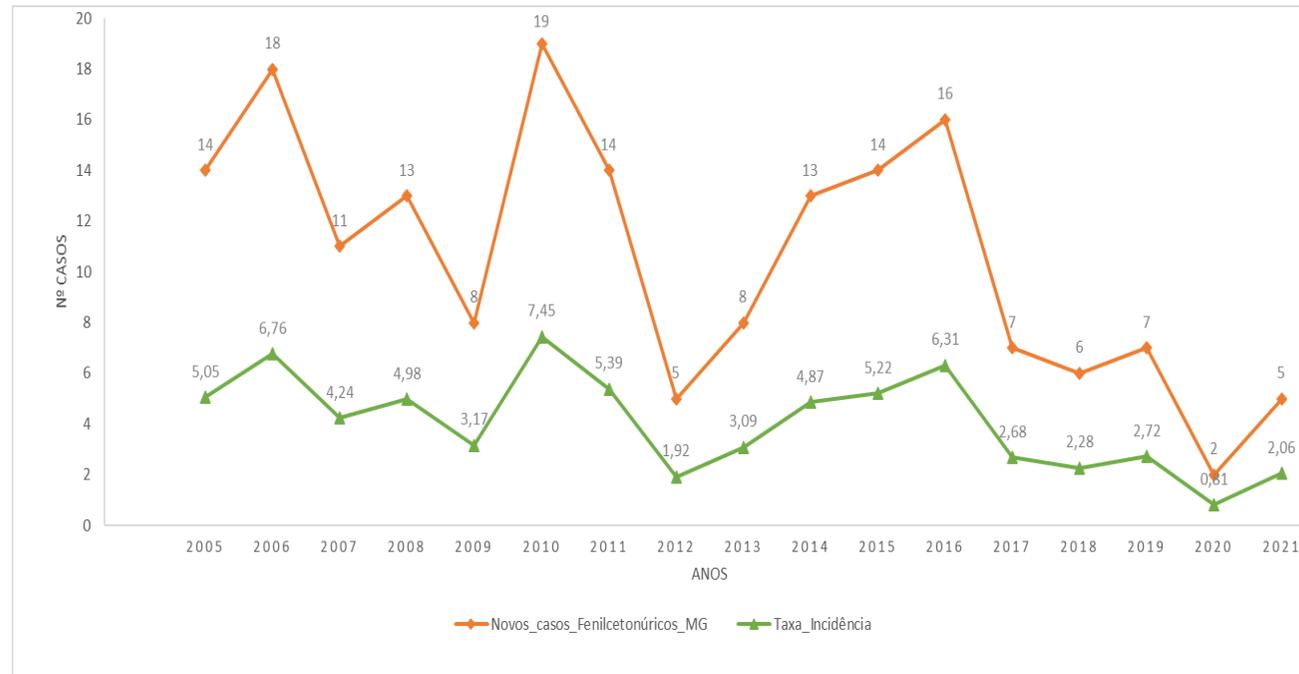
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As séries temporais referentes aos novos casos de PKU e a taxa de incidência por 100 mil nascidos-vivos calculada estão exibidas na Figura 3. As taxas de incidência de PKU no Estado de Minas Gerais variaram bastante, sendo de 0,81 em 2020 até 7,45 em 2010. Estudos demonstram que a taxa varia muito entre os países, sendo mais prevalente nos países caucasianos e menos frequentes em populações judias. Entretanto, há uma estimativa global de 1,0 caso para cada 10 mil ou 30 mil nascidos-vivos (REGIER, GREENE, 2010). Portanto, os valores observados para Minas Gerais estão consistentes e inclusive abaixo de tais limites. A taxa de incidência de casos novos apresentou uma redução a partir de 2017 (Figura 3), sendo que de 2005 a 2016 a taxa média foi de 4,87 e de 2017 a 2021 este valor foi de 2,11.

As datas das compras, quantidades das fórmulas de aminoácidos por ano e o custo total com as compras estão na Tabela 1. Segundo os dados da Secretaria de Saúde, por ano no período, o Estado de Minas Gerais comprou em média 324,5 latas de FA para menores de um ano, com custo médio anual de 72.202,00 reais. Houve ano em que nenhuma lata foi comprada para este público-alvo. Para maiores de um ano, a quantidade comprada é maior, com uma média de 44.082 latas por ano, com custo de R\$ 1.780.259,72 reais.

A única variável para a qual se pode assumir um comportamento típico da distribuição normal, com 5% de significância, foi a quantidade de latas compradas para menores de um ano (estatística do teste Shapiro-Wilk $W = 0.9171$, valor-p = 0,1149) e gasto total pelo Estado com PKU ($W = 0.93387$, valor-p = 0,227). Entretanto, a distribuição dos dados não foi normal para os preços das latas para <01 ano ($W = 0,48993$, valor-p = 1,751e-06), preço total em reais para latas <01 ano, ($W = 0.82121$, valor-p = 0,003077), para preço das latas para >01 ano ($W = 0,85808$, valor-p = 0,01138), para as quantidades de latas para >1 ano ($W = 0,65602$, valor-p = 2,568e-05), para preço total para >01 ano ($W = 0,85899$, valor-p = 0,009) e preço total das latas ($W = 0,87283$, valor-p = 0,01982), gastos pela saúde ($W = 0,89114$, valor-p = 0,04).

Figura 3. Número de novos casos de PKU e a taxa de incidência por 100 mil nascidos vivos no estado de Minas Gerais.



Fonte: O próprio autor (2023).

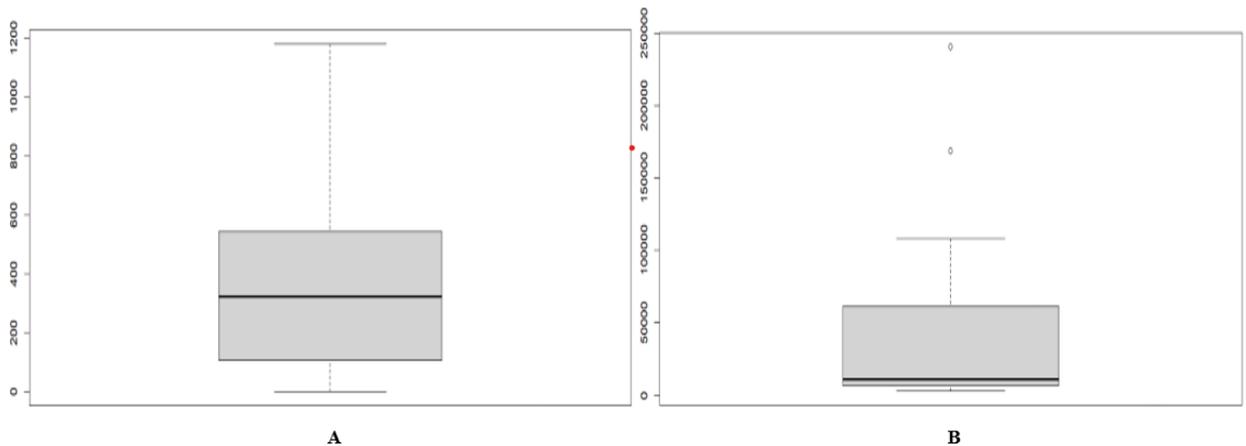
Tabela 1. Análise descritiva das compras das fórmulas para pacientes com PKU de Minas Gerais

	Qte. de latas (<01 ano)	P. Lata (<01 ano)	T. Gasto (<01 ano)	Qte. de latas (>01 ano)	P. Lata (>01 ano)	T. Gasto (>01 ano)	T. Custo PKU	Gasto T. Est.*	Gasto Saúde*
Mín	0,00	52,18	0,00	2.820	7,55	568.057,00	627.555,00	20.090,00	6.083,00
1º quartil	119,5	155,62	28.557,00	7.007	54,63	1.103.646,00	1.139.383,00	36.420,00	1.590,00
Med.	324,5	179,00	55.810,00	11.046	130,35	1.438.231,00	1.469.256,00	64.48,00	2.224,00
Média	364,2	278,16	72.202,00	44.082	155,54	1.780.260,00	1.852.461,81	61.150,00	2.508,00
3º quartil	541,2	251,02	83.749,00	50.548	176,32	2.220.103,00	2.304.476,00	61.150,00	4.541,00
Máx	1.182	1.566,45	232.529,00	241.046	450,95	4.400.501,00	4.468.675,00	86.250,00	9.116,00
Valor-p	0,11	<0,0001	0,003	0,02	<0,009	0,22	0,01	<0,0001	0,04

Legenda: Mín: valor mínimo. Med: mediana. Máx: valor máximo. Valor-p=teste de normalidade de Shapiro-Wilk. * Medido em bilhões de reais.

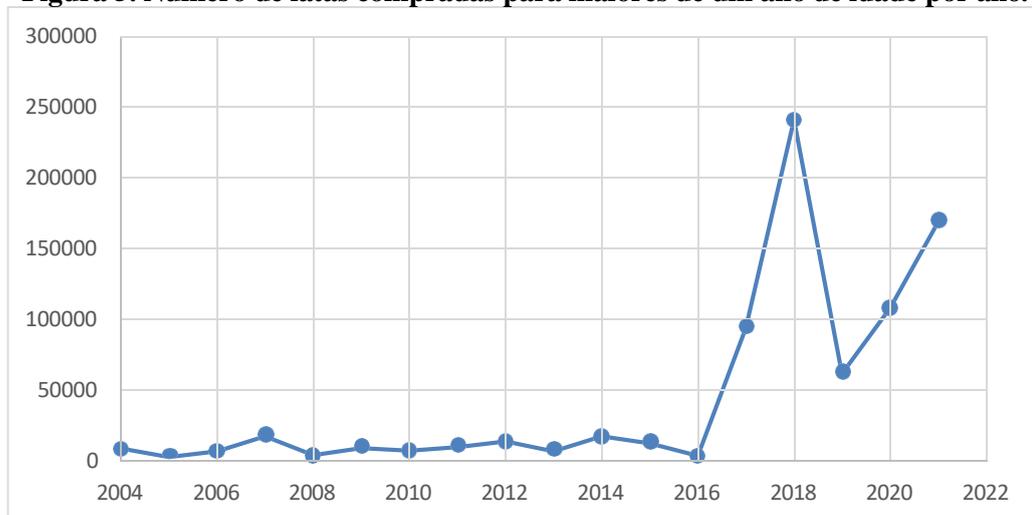
O boxplot das quantidades das latas compradas para <01 ano e >01 ano de idade está na Figura 4. Percebe-se que a distribuição é de fato mais simétrica para o primeiro grupo de público-alvo (Painel A) do que para o segundo (Painel B). Em dois anos do período observado, houve um número muito mais elevado que o comum (*outliers*) de latas compradas para maiores de um ano de idade, como evidenciado no Painel B da figura. Isto ocorreu nos anos de 2018 e 2021, que não estão associados a períodos com muitos casos novos detectados, mas podem estar associados à prática de preços mais interessantes para o Estado nos pregões. Enquanto de 2004 a 2006 o Estado chegou a comprar latas para maiores de um ano por mais de R\$424,30 reais, nos últimos anos (2018 a 2021) a lata foi comercializada por R\$12,93 reais em média, justificando volumes muito maiores de compra (Figura 5).

Figura 4. Boxplot das compras das latas de PKU no estado de Minas Gerais.



Legenda: A: Fórmulas para menores de um ano. B: Fórmulas para maiores de um ano.
Fonte: O próprio autor (2023).

Figura 5. Número de latas compradas para maiores de um ano de idade por ano.



Fonte: O próprio autor (2023).

Os dados dos anos pesquisados mostraram-se muito heterogêneos em termos da distribuição dos preços praticados. Tal fato pode ser explicado pela variabilidade da necessidade do insumo *versus* o valor pago. Por exemplo, as latas para menores de um ano são preferencialmente usadas em bebês com menores de um ano e a necessidade de quantidade da lata aumenta conforme eles crescem, pois a quantidade de pó prescrita pelo nutricionista é feita por kg/peso. Ou seja, um bebê no primeiro mês com 6 kg precisará de mais pó quando estiver com 2 meses e 8 kg, e isso sucessivamente para todos os pacientes com PKU. Logo, a variância nas unidades das latas compradas foi muito grande.

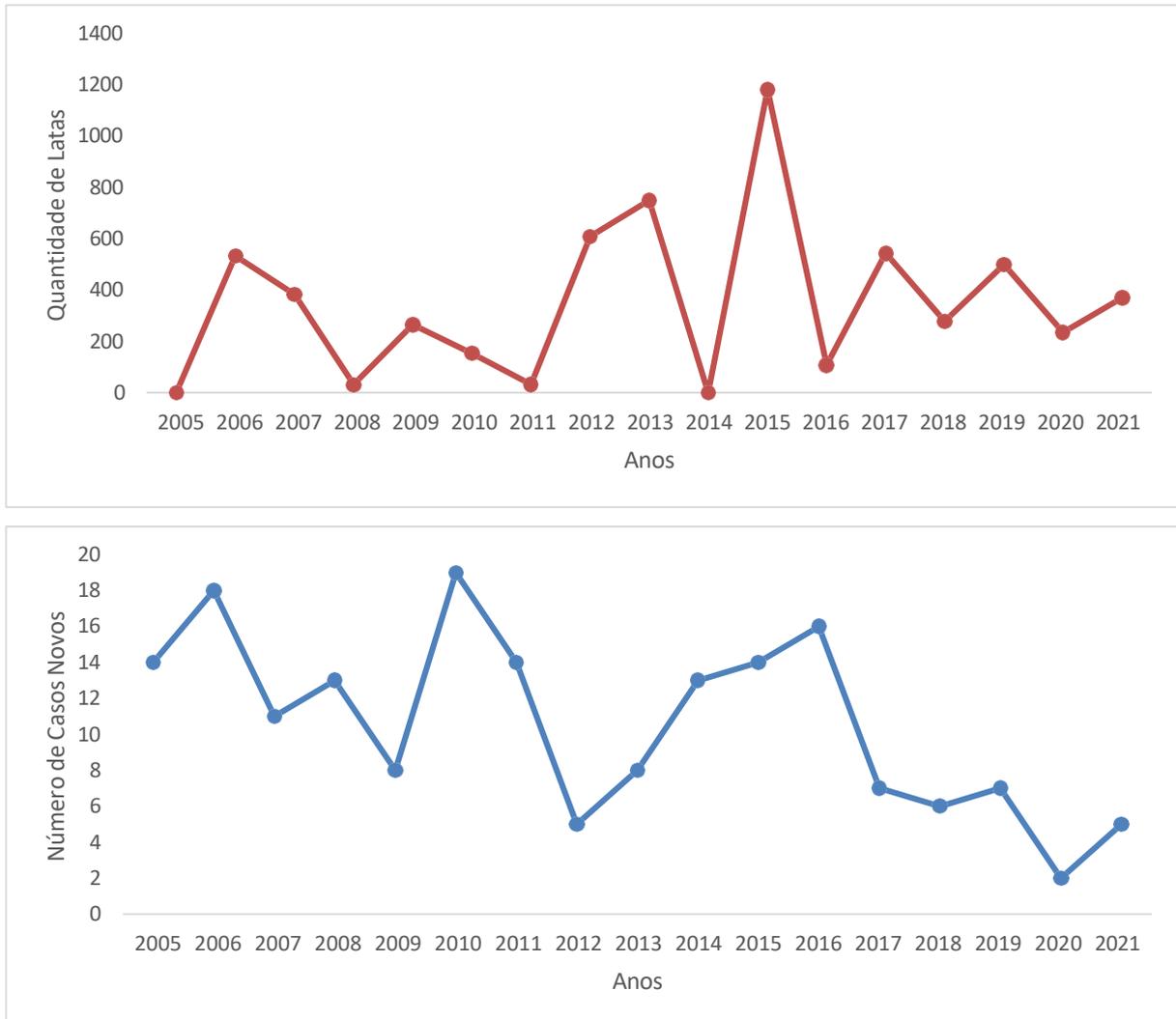
Outro fator que pode ter impactado na falta de padrão nas aquisições é a forma de compra, pois no presente estudo o Estado de Minas Gerais comprou por lata (unidade), mas também por grama do produto. Os preços praticados são diferentes e a fornecedora dispõe as quantidades de latas convertidas em gramas (500g). Dependendo da gestão e do ano, houve compras mensais ou trimestrais, não tendo uma uniformidade. Houve anos em que a Secretaria de Saúde não comprou os insumos para menores de um ano. Inferimos que havia um estoque grande de reserva para os números de pacientes com essa idade que necessitavam desse insumo, tendo em vista que não existe substituto e é essencial ao tratamento da PKU. Os menores preços foram conseguidos para latas para maiores de um ano. Tal fato se justifica pelos pregões custo x demanda, onde há um maior número de pacientes e a barganha de negociar do Estado é maior por lata/unidade.

A fórmula de aminoácidos para menores de um ano é o tratamento indicado para os pacientes recém-diagnosticados, pois tem o perfil nutricional mais adequado, auxiliando o crescimento pômbero-estatural dos pacientes. O acesso à fórmula não é regular, independente do público-alvo, pois depende de pregões do Estado para adquirir as latas, que por vezes fazem compras grandes em certos meses e menores em outros. O comportamento de compras atípicas de um ano para o outro pode estar relacionado com a questão de preços mais favoráveis em pregões específicos ou maior disponibilidade de recursos pelo Estado em certos momentos.

Para evidenciar a falta de padrão nas compras de FA realizadas pelo Estado, a Figura 6 apresenta a relação entre o número de novos pacientes diagnosticados no ano e o número de latas de FA compradas para menores de um ano. A correlação linear é baixa e negativa ($r=-0,196$) e não necessariamente há mais compras quando se detecta um número maior de casos novos no ano. Importante ressaltar novamente a limitação do presente estudo no sentido de

não se pode garantir que as compras de determinado ano estão direcionadas para pacientes detectados naquele ano, já que elas podem estar sendo utilizadas por pacientes já identificados nos anos anteriores.

Figura 6. Correlação entre novos casos de PKU e o total de latas compradas

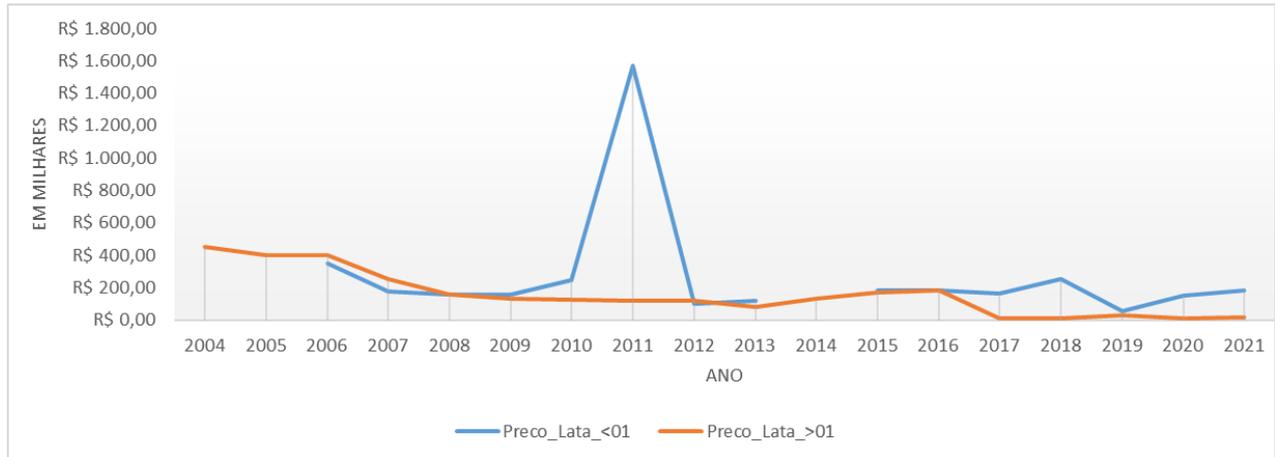


Fonte: O próprio autor (2023).

O preço de uma unidade da FA variou no período estudado. Houve casos em que no mesmo ano a lata teve um aumento de mais 60%. Por ser um produto de alto custo, os pacientes não têm condições de manter o tratamento sem o auxílio do Estado. Para exemplificar, uma lata vendida no comércio em 2023 custa por volta de R\$ 350,00 reais, sendo que um bebê com um mês de vida consome em média 2 latas por mês. A média do preço das latas para menores de 01 ano foi maior em 55,9% (R\$ 278,16) quando comparada à

média das latas para maiores de um ano (R\$ 155,54). A propósito, nos anos de 2004 (R\$403,00 reais) e 2011 (R\$1566,45 reais) o Estado pagou mais caro por unidade de fórmula para menores de um ano quando comparados aos outros anos. Não houve correlação entre os preços médios pagos por lata para menores e maiores no um ano ($r= 0,13$)

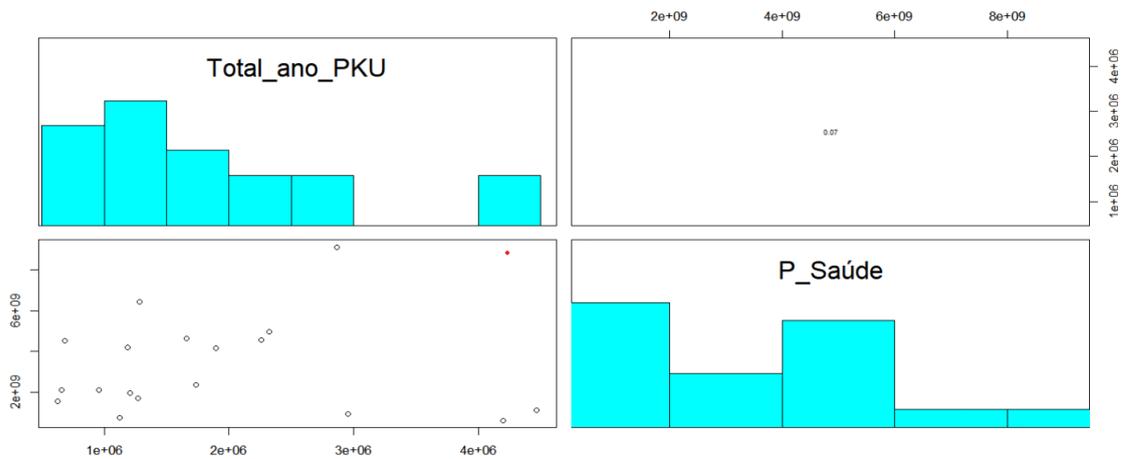
Figura 7. Preço médio das latas de PKU no Estado de Minas Gerais



Fonte: O próprio autor (2023).

Não houve indício de correlação entre os custos totais das latas de PKU e os gastos específicos do Estado com a área da Saúde (Figura 8). A correlação linear de Pearson estimada foi de $r=0,0078$ e, mesmo que o teste de significância pudesse ser realizado (caso ambas as variáveis tivessem distribuição normal), dificilmente se encontraria evidência de que a correlação existe. Isto indica ausência de evidência de que o gasto com PKU aumente quando o gasto geral com saúde aumenta.

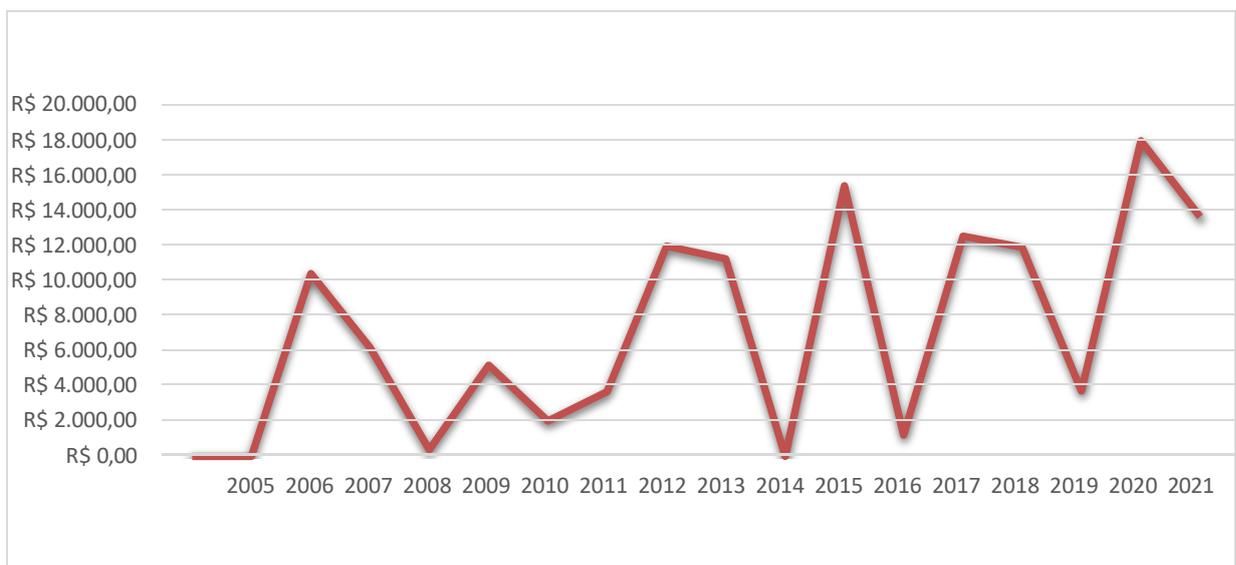
Figura 8. Correlação dos gastos totais das latas de PKU e gastos totais do Estado em Saúde



Fonte: O próprio autor (2023).

O custo do Estado com as fórmulas para menores de um ano com relação ao total de casos novos detectados no ano está exibido na Figura 9. Nos anos de 2005 e 2014 o Estado não comprou nenhuma lata para menores de um ano de idade. Seu custo anual por caso novo variou muito: média R\$ 7.505,84 \pm desvio-padrão R\$ 5.306,73. Há bastante heterogeneidade nas compras. Por exemplo, a ausência de compras no ano de 2005 e 2014 para menores de um ano provavelmente foi por conta de compras excedentes dos anos anteriores. Outro fator importante: a fórmula com a indicação pela idade é uma recomendação, entretanto, na escassez do produto, os nutricionistas ajustam a fórmula de aminoácidos de outras faixas etárias com suplementos individualizados.

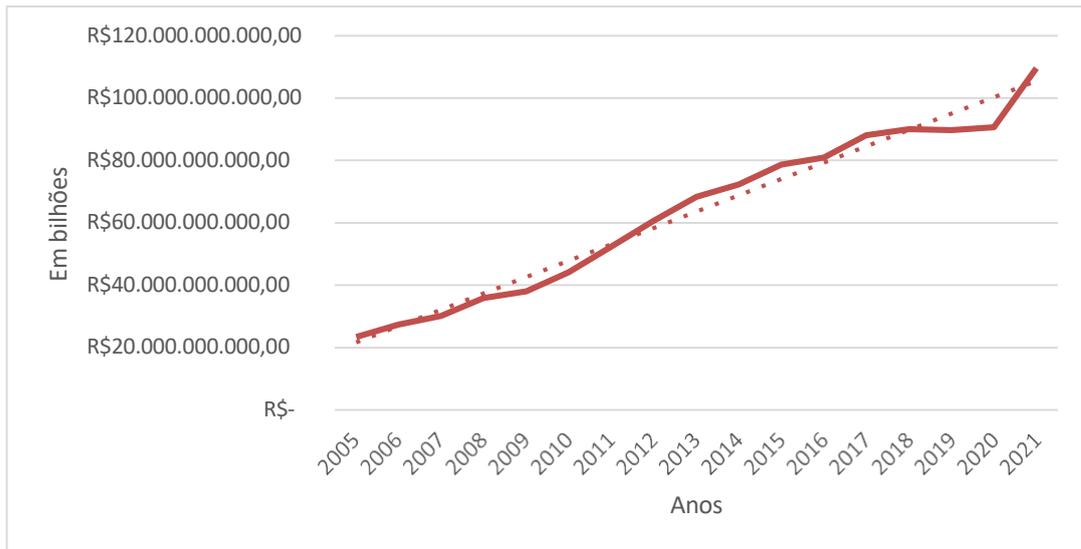
Figura 9. Custo por novos casos de PKU por ano



Fonte: O próprio autor (2023).

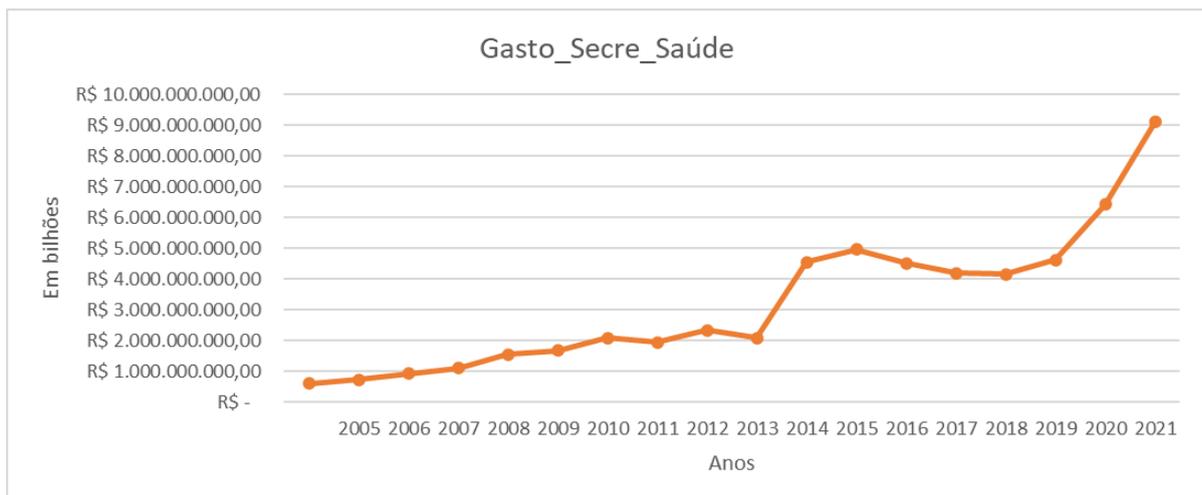
Os dados usados neste estudo indicam que houve um aumento de gastos de forma geral pelo Estado de Minas Gerais, acompanhado por aumento também com os gastos na área da Saúde ($r=0,89$), conforme indicam as Figuras 10 e 11, respectivamente.

Figura 10. Despesas totais do Estado de Minas Gerais.



Fonte: O próprio autor (2023).

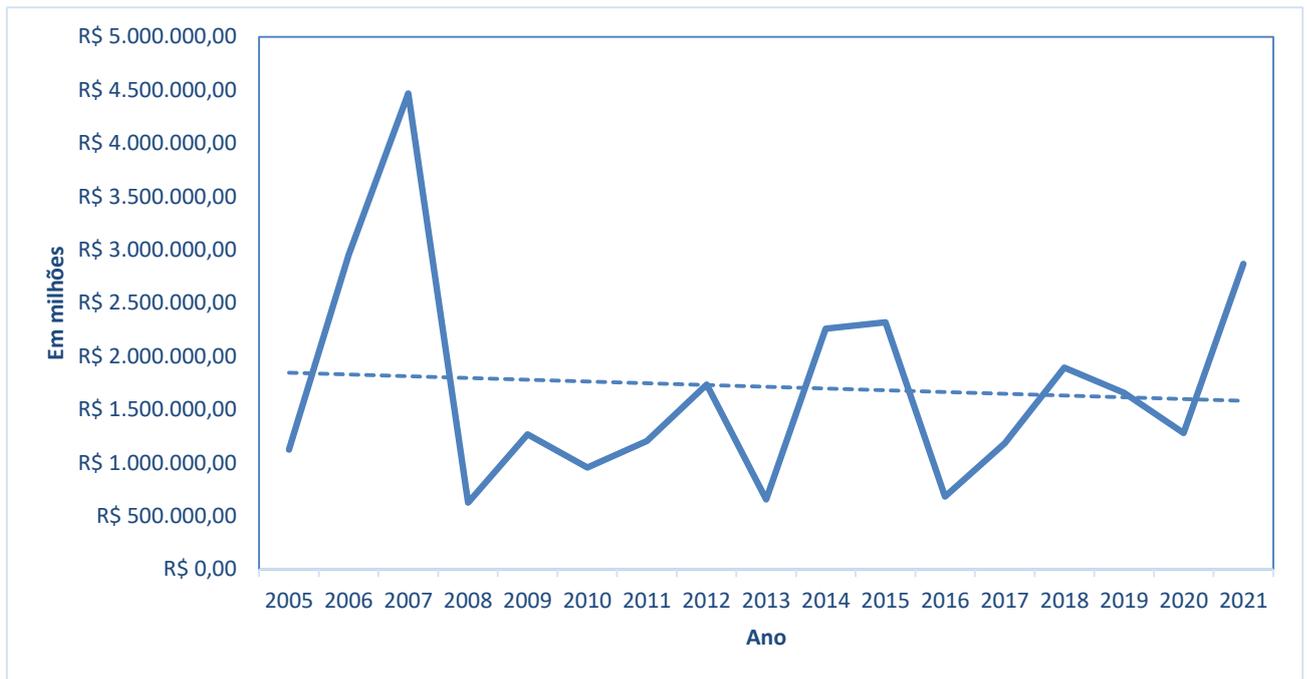
Figura 11. Despesas em Saúde do Estado de Minas Gerais.



Fonte: O próprio autor (2023).

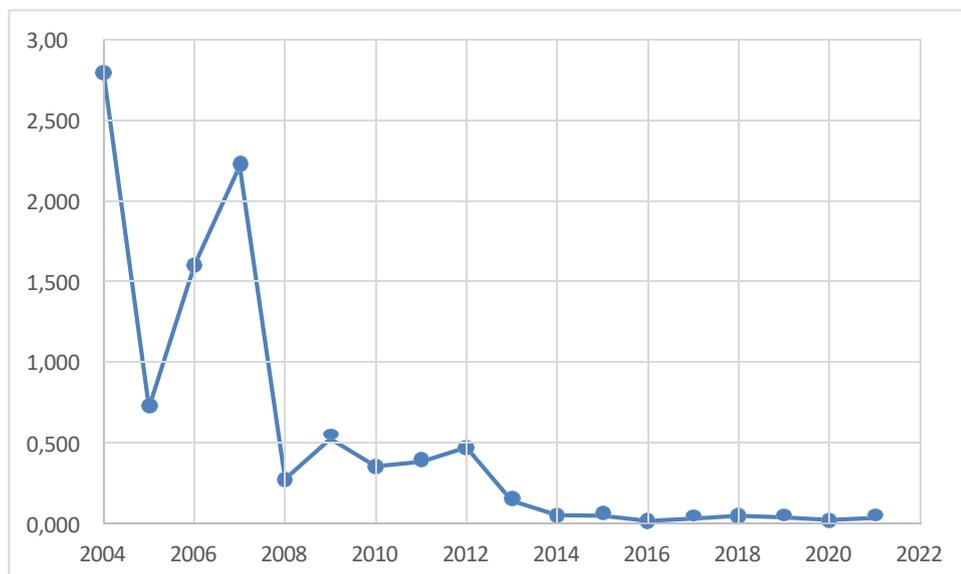
Com relação aos gastos ao longo dos anos com a FA para pacientes com PKU, observa-se da Figura 12 que houve um gasto maior em 2021 (R\$ 2.867.165,90) em relação ao nível quase estável de gasto que vinha sendo observado nos anos anteriores (média de R\$ 1.306.613,66 de 2008 a 2020). Contudo, o gasto proporcional da Saúde com as latas de FA se mantém em nível muito similar (Figura 13). De 2005 a 2007 a média do gasto proporcional foi de 1,83%, a qual foi de 0,17% de 2008 a 2021, se mantendo abaixo de 0,05% desde 2014.

Figura 12. Gasto total com PKU por ano no Estado de Minas Gerais.



Fonte: O próprio autor (2023).

Figura 13. Gasto proporcional do Estado de Minas Gerais com fórmula de suplementação para PKU em relação aos gastos do Estado com a área da Saúde



Fonte: O próprio autor (2023).

Dos resultados acima, observa-se que com aumento dos recursos/gastos do Estado com a área da Saúde, uma quantidade maior de latas tem sido compradas. Proporcionalmente, o gasto com a PKU tem se mantido estável com relação aos gastos totais com Saúde, o que de certo modo faz sentido já que a taxa de incidência também parece estar estável. Dever-se-ia esperar um aumento de gasto caso a doença estivesse sendo mais prevalente na população.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para a PKU é essencial para os pacientes terem uma qualidade de vida normal e menos desfechos clínicos desfavoráveis, em especial o atraso neuropsicomotor, além de ser um direito do cidadão brasileiro. Os custos para o tratamento de PKU pelo Estado de Minas Gerais diminuíram nas últimas 2 décadas, chegando a 1,8 milhões de reais/ano. Não houve associação entre as quantidades das fórmulas conforme à idade, mas em média, as latas para menores de um ano foram 55,9% mais caras. Entretanto, esse impacto não foi significativo no orçamento da saúde do Estado, permitindo assim sua manutenção e acesso. Mais estudos são necessários para avaliar o quanto o custo da PKU pode impactar no orçamento de saúde do Estado de Minas Gerais.

Na literatura científica não temos dados disponíveis em relação ao preço desse tratamento para a PKU, entretanto o custo das doenças raras é alvo de discussão nos termos de responsabilidade fiscal, efetividade e gestão de recursos no Sistema Único de Saúde (SUS). No estudo realizado por Souza *et al.* (2010) os autores analisam a dificuldade de fazer essa associação. Alguns fatores foram atribuídos, sendo poucos dados epidemiológicos nacionais e internacionais, dados escassos sobre efeito em longo prazo nos pacientes, diversidade fenotípica, pouca quantidade de pacientes e legislação divergente entre os países para o uso das medicações e seus financiamentos (público e privado). Os autores ressaltam que o custo é muito alto para o tratamento dessas doenças, e citam, por exemplo, que em 2007, aproximadamente 500 pacientes com doença de Gaucher foram tratados no Brasil, sendo comprados 177.280 frascos de medicamento a um custo de mais de R\$ 250 milhões. Eles reforçam a influência das indústrias farmacêuticas no Brasil e a judicialização do acesso à saúde, que envolvem temas como equidade, recursos escassos e reserva do possível. Uma limitação do presente estudo é a não correção da inflação com os dados analisados, pois os gastos do Estado, com a saúde e o tratamento de PKU podem estar subestimados com esse indicador.

O financiamento da saúde no Brasil gira em torno de 8% do produto interno Bruto (PIB), entretanto, nem sempre mais é melhor. No estudo de Saldiva e Veras (2018), onde os autores analisaram os gastos públicos com saúde no Brasil e outros países, eles relatam que há países que gastam mais que o Brasil e não tem os mesmos indicadores de saúde, por exemplo, países da África e até mesmo os Estados Unidos da América. Dentre os fatores que atrapalham a eficácia do SUS eles elencam a desigualdade de acesso da população, falta de profissionais e os custos, em especial das doenças raras “[...] a maior parte dos custos da judicialização da saúde (estimados em 1 bilhão de reais em 2015) fica por conta de medicamentos para doenças raras”.

Os dados sobre PKU, mesmo sendo uma política pública há 30 anos, são difíceis acessos. Monteiro e Cândido (2006) investigaram informações sobre os dados dos pacientes de PKU e verificaram que as regiões Nordeste e Norte não tinham acesso. Os outros estados tinham entre 60-70 % de cobertura. Tal fato corrobora com o presente estudo, pois a SMS recorreu diversas vezes. Cada recurso era até 30 dias (somados outros 30 dias). Foi preciso recorrer em 1º instância em alguns casos até que se obtivesse dados mínimos para guiar uma análise descritiva.

Curiosamente, o ano de 2020 em que se instaurou a pandemia de COVID-19 foi o ano em que se registrou menos casos novos de fenilcetonúria em Minas Gerais, sendo o único com menos de 5 casos novos detectados. Contudo, com os dados disponíveis, não é possível relacionar os eventos ou inferir que no ano da pandemia possa ter havido uma sub-reportação de casos da doença. Estudos futuros a respeito da cobertura do Teste do Pezinho ao longo dos anos podem ser mais informativos para esta discussão.

Por fim, podemos inferir que o tratamento para PKU em Minas Gerais ocorre de forma regular e com fornecimento das fórmulas para as diversas idades, com a diminuição de custo proporcional para o Estado ao decorrer dos anos visto que tem havido um aumento muito elevado nos gastos totais com a área da Saúde.

Importante ressaltar as limitações do presente estudo, sendo dados secundários, de diversas secretarias, o tempo e o tipo de compra dos insumos e a segurança e qualidade dos dados fornecidos, que por vezes, foram equivocadas.

O estudo apresenta outras limitações, dentre as quais se destaca a disponibilidade de dados para poucos anos. A amostra usada contém apenas 17 observações anuais referentes ao período de 2005 a 2021. Mesmo sob a Lei de Acesso à Informação, houve obstáculos na comunicação e recebimento dos dados no formato especificado para a secretaria de saúde responsável pela sua coleta e tabulação. A amostra restrita inviabilizou análises estatísticas mais robustas. Contudo, as análises descritivas realizadas podem servir para difundir e expandir a discussão a respeito desta doença rara. Além disso, a escassez de estudos sobre os custos da doença para os cofres públicos brasileiros e a dificuldade em obtenção de dados concretos e confiáveis traz empecilhos para uma discussão mais abrangente sobre o tópico.

REFERÊNCIAS

- Acosta PB. Rationales for and practical aspects of nutrition management. In: Acosta PB, editor. **Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders**. Sudbury (MA): Jones and Bartlett Publishers; 2010a. p. 99-117.
- Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, et al. Dietary management practices in phenylketonuria across European centres. **Clin Nutr**. 2009 Jun;28(3):231-6. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.004
- Arnold GL. Inborn errors of metabolism in the 21(st) century: past to present. **Ann Transl Med**. 2018 Dec;6(24) 467. doi: 10.21037/atm.2018.11.36.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação geral de Atenção Especializada. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal.pdf. Acesso em: 15 nov. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. Serviços e Informações do Brasil. Teste do Pezinho será ampliado e detectará até 50 novas doenças, 2021. **Saúde e Vigilância Sanitária**. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/05/teste-do-pezinho-sera-ampliado-e-detectara-ate-50-novas-doencas>. Acesso em: 15 nov. 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da fenilcetonúria [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2022 Jul 21]. 42 p. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/PCDT_Fenilcetonuria_ISBN_17-08-2020.pdf
- Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. **Genet Med**. 2014 Feb;16(2):188-200. doi: 10.1038/gim.2013.157
- Diamant AJ, Lefèvre AB. [Phenylketonuria: clinical and cerebral biopsy studies]. **Arq Neuro-Psiquiatr**. 1967 Mar;25(1):1-16. Portuguese. doi: 10.1590/S0004-282X1967000100001.
- Følling I. The discovery of phenylketonuria. **Acta Paediatr Suppl**. 1994 Dec; 407:4-10. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb13440.x.
- Jervis GA. Excretion of phenylalanine and derivatives in phenylpyruvic oligophrenia. **Proc Soc Exp Biol Med**. 1950 Oct;75(1):83-6. doi: 10.3181/00379727-75-18108.
- Herrera, Miguel Hexel et al. O acesso ao tratamento para fenilcetonúria no Rio Grande do Sul: cadastrado no GPPG/HCPA sob o número 09-258. **Revista HCPA**. Porto Alegre, 2011. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/38185/000819946.pdf?sequence=1>. Acesso em: 12 nov. 2023.
- MacDonald A, van Wegberg AM, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. **Orphanet J Rare Dis**. 2020 Jun 30;15(1):171. doi: 10.1186/s13023-020-01391-y.
- Marini de Carvalho, T. et al. Newborn screening: a national public health programme in

- Brazil. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 30, n. 4, p. 615-615, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0650-7>. Acesso em 15 nov. 2023.
- Monteiro, Lenice Teresinha Bussolotto; Cândido, Lys Mary Bileski. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 381-387, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/nL4Sv4c8k8hXxjXMRCdcnNh/#>. Acesso em: 05 nov. 2023
- Muntau AC, Gersting SW. Phenylketonuria as a model for protein misfolding diseases and for the development of next generation orphan drugs for patients with inborn errors of metabolism. **J Inherit Metab Dis**. 2010 Dec;33(6):649-58. doi: 10.1007/s10545-010-9185-4.
- Poloni, Soraia et al. Current practices and challenges in the diagnosis and management of PKU in Latin America: a multicenter survey. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2566, 2021. doi: 10.3390/nu13082566. Acesso em 15 fev. 2023.
- R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 20 nov. 2023.
- Regier DS, Greene CL. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. 2000 Jan 10 [Updated 2017 Jan 5]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. **GeneReviews®** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1504/>. Acesso em: 05 nov. 2023
- Saldiva, Paulo Hilário Nascimento; Veras, Mariana. Gastos públicos com saúde: breve histórico, situação atual e perspectivas futuras. **Estudos Avançados**, v. 32, p. 47-61, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/vXcGQzQrPkzfq587FbYR7PJ/>. Acesso em: 13 nov. 2023
- Scriver CR. Alkaptonuria: such a long journey. **Nat Genet**. 1996 Sep;14(1):5-6. doi: 10.1038/ng0996-5.
- Souza et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 3443-3454, 2010. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v15s3/v15s3a19.pdf. Acesso em: 05 nov. 2023.
- van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. **Nat Rev Dis Primers**. 2021 May 20;7(1):36. doi: 10.1038/s41572-021-00267-0.
- Waisbren, Susan E. et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. **Molecular genetics and metabolism**, v. 92, n. 1-2, p. 63-70, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.05.006>. Acesso em 15 nov. 2023.
- Woolf LI, Adams J. The early history of PKU. **Int J Neonatal Screen**. 2020 Jul 29;6(3). doi: 10.3390/ijns6030059.