



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

PEDRO ENRICK DE OLIVEIRA ESPERIDIÃO

**ESTUDO DE CUSTOS ASSOCIADOS AO SEGUIMENTO
AMBULATORIAL PÓS TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA
NO ESTADO DA BAHIA NO PERÍODO DE 2015 A 2021**

**SALVADOR
2023**

PEDRO ENRICK DE OLIVEIRA ESPERIDIÃO

**ESTUDO DE CUSTOS ASSOCIADOS AO SEGUIMENTO
AMBULATORIAL PÓS TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA
NO ESTADO DA BAHIA NO PERÍODO DE 2015 A 2021**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial e obrigatório para graduação em Medicina.

Orientador: Ney Boa Sorte

**SALVADOR
2023**

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que estiveram envolvido nessa etapa da minha vida, obrigado mesmo por todo o apoio que vocês me ofereceram ao longo de minha jornada acadêmica e pessoal.

Queridos pais, sou grato por todo amor, incentivo e educação que me proporcionaram. Sem vocês, eu não teria chegado tão longe. Suas orientações e conselhos me guiaram pelos caminhos certos, permitindo que eu me tornasse a pessoa que sou hoje. Agradeço por tudo que vocês fizeram e continuam fazendo por mim.

Professor Ney Boa Sorte, não tenho palavras para agradecer sua orientação e dedicação ao meu projeto de pesquisa. Seu comprometimento e conhecimento foram fundamentais para o sucesso desse trabalho. Sem suas instruções, paciência e estímulo, eu não teria alcançado esse resultado. Obrigado por compartilhar seus conhecimentos e experiências comigo.

Minha querida namorada, agradeço por estar sempre presente e me apoiar em todas as etapas da minha vida, em que vivemos. Seu amor e incentivo foram fundamentais para que eu mantivesse o equilíbrio emocional durante esse período de estudos. Seu apoio e compreensão foram essenciais para que eu pudesse me concentrar em minhas atividades acadêmicas e pessoais.

Além disso, gostaria de agradecer aos meus sobrinhos, Benjamin e Alice, desde o momento em que nasceram, vocês trouxeram tanta alegria e felicidade para a nossa família. Ver vocês crescerem e se desenvolverem é uma das coisas mais incríveis que já experimentei. Vocês são duas crianças maravilhosas, cheias de vida, energia e curiosidade. Obrigado por me ensinarem tanto sobre o amor, a paciência e a compreensão. Ver o mundo através dos olhos de vocês me ajuda a manter uma perspectiva positiva e otimista da vida. Eu sou muito feliz e muito grato por ter a oportunidade de ser uma parte de suas vidas e espero continuar acompanhando cada passo do caminho de vocês. Saibam que sempre estarei aqui para apoiá-los, amá-los e protegê-los.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de expressar minha gratidão ao sistema único de saúde, o SUS. O que é além de ser o foco do estudo, é um dos responsáveis em fazer esse estudo acontecer, visto a sua universalização, integralidade e descentralização/intercomunicação do sistema. Se não fosse por ele, eu não teria tido acesso aos dados dos serviços de saúde e tratamento necessário para a construção dessa pesquisa. Logo, sou grato por todo o suporte e assistência prestados por essa instituição, que garantiu o sucesso desse estudo.

RESUMO

Introdução: A galactosemia é uma doença metabólica hereditária que resulta da deficiência de uma das três enzimas responsáveis pelo metabolismo da galactose, a saber, galactoquinase (GALK), uridiltransferase da galactose-1-fosfato (GALT) e uridina difosfato galactose-4-epimerase (GALE). A forma mais comum de galactosemia é a forma clássica, que é causada pela redução abrupta ou cessação da atividade da enzima GALT. Essa doença resulta em três distúrbios metabólicos: altas concentrações de galactitol, altas concentrações de galactose-1-fosfato e concentrações reduzidas de UDP-gal. A galactosemia pode levar a graves manifestações clínicas, como vômitos, irritabilidade, diarreia, retardo de crescimento, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia e catarata. Se não for tratada adequadamente, pode causar complicações potencialmente fatais, como sepse e falência hepática. **Objetivos:** Determinar e apurar os gastos de todos os recursos alocados no manejo ambulatorial (exames, atendimentos de profissional de saúde, procedimentos) de crianças identificadas com galactosemia no estado da Bahia em um estudo piloto, no período de 2015 a 2021, sob a perspectiva do SUS. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional descritivo e comparativo de custos e análise de custos, longitudinal, com utilização de dados secundários ambispectivos. Esse estudo utiliza os dados do estudo do projeto piloto para triagem neonatal para galactosemia na Bahia, realizado no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), entre 2015 e 2017, com o apoio da FAPESB. **Resultados:** No presente estudo foi possível quantificar, com um nível de acurácia muito elevado, os recursos financeiros alocados para o seguimento das crianças, observando-se uma média de cerca de R\$588,05 para demandas profissionais e de cerca de R\$1.517,48 para os exames complementares diagnósticos e de seguimento. **Conclusão:** O estudo mostra que os custos de tratamento de crianças com galactosemia são relativamente baixos em comparação com outras doenças raras. A triagem neonatal pode reduzir custos, identificar pacientes verdadeiros e falsos positivos e prevenir sequelas precoces e mortalidade. Portanto, a implementação de um programa de triagem neonatal universal para galactosemia é justificada.

PALAVRAS-CHAVE: Galactosemia; Triagem Neonatal; Custo-efetividade; Incidência; Estudo de custo.

ABSTRACT

Galactosemia is a hereditary metabolic disorder that results from a deficiency in one of the three enzymes responsible for galactose metabolism, namely galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT), and uridine diphosphate galactose-4-epimerase (GALE). The most common form of galactosemia is the classical type, which is caused by the abrupt reduction or cessation of GALT enzyme activity. This disorder results in three metabolic disturbances: high concentrations of galactitol, high concentrations of galactose-1-phosphate, and reduced concentrations of UDP-gal. Galactosemia can lead to severe clinical manifestations such as vomiting, irritability, diarrhea, growth retardation, jaundice, hepatomegaly, splenomegaly, and cataracts. If not properly managed, it can cause life-threatening complications such as sepsis and liver failure.

KEY-WORDS: Galactosemias; Neonatal screening; Cost-effectiveness; Incidence.

LISTA DE ABREVIATURAS

AVPG – Anos de Vida Potenciais Ganho

APAE – Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

AIH – Autorização Internação Hospitalar

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

UNEB – Universidades do Estado da Bahia

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

EIM – Erro Inato do Metabolismo

Gal-1-P – Galactose-1-Fosfato

GALE – Uridina-difosfato-Galactose-4 Epimerase

GALK – Galactoquinase

GALT – Galactose-1-fosfato Uridiltransferase

GC – Galactosemia Clássica

GalNet – Rede colaborativa europeia em galactosemias

MS – Ministério da Saúde

NV – Nascidos Vivos

PIB – Produto Interno Bruto

PNTN – Programa Nacional de Triagem Neonatal

RCEI – Razão de Custo Efetividade Incremental

RN – Recém-nascido

SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e

OPM do SUS

SESAB – Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

SRTN – Serviço de Referência em Triagem Neonatal

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TN – Triagem Neonatal

FAPESB - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

UDP-gal – Uridil Difosfato Galactose\

UTIs – Unidades de Terapias Intensivas

UTINs – Unidades de Terapias Intensivas Neonatais

UTIPs – Unidades de Terapias Intensivas Pediátricas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	9
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4. METODOLOGIA.....	16
4.1. DESENHO DO ESTUDO.....	16
4.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	17
4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	17
4.4. INSTRUMENTO E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	17
4.5. VARIÁVEIS DE APURAÇÃO DE CUSTOS	18
4.6. ANÁLISE DOS DADOS.....	21
4.7. ASPECTOS ÉTICOS	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
Anexo 1 – Comprovante de Aprovação do Estudo no Sistema CEP/UNEB	35
Apêndice A – Tabela do estudo dos custos	38

1. INTRODUÇÃO

A galactose é um tipo de monossacarídeo que está presente na nutrição das maiorias dos mamíferos, já que este é um açúcar presente no dissacarídeo lactose que é um dos componentes do leite, o qual é a fonte mais importante de alimentação dos recém-nascidos. Nesse contexto, esse carboidrato é digerido por meio de uma enzima chamada lactase (beta-Galactosidase) que se encontram no intestino, principalmente no jejuno, e então realiza a hidrólise da lactose. Após esse processo essa proteína gera dois monossacarídeos: a glicose e a galactose¹. Dessa maneira, a galactose vai para o fígado onde é metabolizada em glicose-1-fosfato, por atividade de quatro enzimas, que constituem a “Via de Leloir”. As enzimas que fazem parte desse processo de conversão são a galactose galactocinase (GALK), mutarotase (GALM), UDP galactose-4-epimerase (GALE) e a galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT)².

Quando há um problema no metabolismo da galactose, condição que ocorre por causa de uma deficiência em uma dessas enzimas que estão envolvidas nesse processo de conversão, se tem a ocorrência do erro inato do metabolismo da galactose, denominada de Galactosemia³. A galactosemia clássica, é decorrente da ausência, redução abrupta da atividade ou diminuição da quantidade da enzima GALT, um erro genético autossômico recessivo, que corresponde a alteração mais prevalente⁴.

Especificamente, essa deficiência de GALT atinge cerca de 1:16.000 a 1:60.000 neonatos, a depender do país estudado⁴. As estimativas da frequência de galactosemia no mundo são variáveis, a exemplo de alguns estados da América do Norte como de New York (USA) e British Columbia (Canadá) demonstraram ocorrência de 1:35.000 e no Reino Unido de 1:60.000^{5,6}. Já, quando se trata de estudos que trazem a Ásia como centro, esses já demonstram frequência menor com um acontecimento de 1:100.000⁷. No entanto, quando vamos para o continente africano, é possível visualizar em alguns estudos países como a África do Sul que apresentam incidência de 1:14.400 recém-nascidos⁸.

No que diz respeito a realidade brasileira, um estudo analisou a população de Ribeirão Preto, no estado de São Paulo em amostras de triagem neonatal, identificou uma frequência de quase 1:20.000 neonatos com galactosemia, em um universo de quase

60.000 nascidos vivos triados⁹. Então, se baseando, nesses estudos, e observando a conexão da doença com a taxa de ancestralidade africana¹⁰, se espera que a Bahia tenha uma incidência superiora descrita para o estado de São Paulo.

Portanto, devido à dificuldade diagnóstica, a elevada mortalidade no período neonatal, e o desenvolvimento de diversos programas que tem como objetivo tentar mensurar a quantidade de indivíduos que nascem com galactosemia. Uma decisão acerca da melhor estratégia para o diagnóstico (triagem ou clínica) requer o conhecimento dos custos relacionados ao processo de diagnóstico, incluindo a avaliação dos recursos diagnósticos e terapêuticos alocados para essas crianças. Idealmente, um diagnóstico pré-sintomático, com intervenção adequada (dieta isenta de galactose) pode trazer, além da sobrevivência, a redução de custos com terapias caras como uso das UTIs Neonatais (UTINs) e pediátricas (UTIPs), bem como do transplante hepático, um procedimento de alto risco e de custo elevado, em situações nas quais a insuficiência hepática não possa ser mais revertida com a adoção da dieta isenta de lactose¹¹.

Esse cenário ganhou ainda mais importância com a promulgação da Lei nº 14.154, em 26 de maio de 2021, que amplia para 50 o número de doenças raras detectadas pelo teste do pezinho realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), buscando aprimorar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), na qual a galactosemia corresponde a primeira doença a ser incorporada nesta expansão¹².

2. OBJETIVO

Determinar e apurar os gastos de todos os recursos alocados no manejo ambulatorial (exames, atendimentos de profissional de saúde, custos de procedimentos) de crianças identificadas com galactosemia no estado da Bahia em um estudo piloto, no período de 2015 a 2021, sob a perspectiva do SUS.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A Galactosemia é uma patologia metabólica que apresenta uma característica hereditária. Essa corresponde a um erro inato do metabolismo da galactose, que está correlacionado a uma deficiência de uma das três principais enzimas envolvidas no metabolismo dessa^{4,11,13,14}. Essas enzimas são a galactokinase (GALK), galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT) e uridina-difosfato-galactose-4-epimerase (GALE)¹¹. A forma mais comum no mundo é o modelo clássico de galactosemia, condição essa que ocorre como consequência da redução abrupta ou cessamento da atividade da enzima GALT^{4,15,16}.

A GALT é uma das três enzimas essenciais supracitadas que está envolvida no metabolismo da galactose. Por meio de sua ação ocorre a produção de glicose-1-P, pela via da uridil-difosfato-galactose (UDP-gal) e a galactose-1-P^{1,17,18}. Esse trajeto é fundamental para o lactente, posto que sua fonte principal de alimentação é por leite materno que tem como principal carboidrato a lactose^{1,11}. Além disso, a transferase (GALT) se demonstra ser igualmente importante na formação de UDP-gal ótimo, o cofator para a incorporação da galactose nos galactosídeos. O déficit de galactose-1-fosfato-uridiltransferase promove três perturbações metabólicas, sendo a primeira, a taxa elevada de concentração de galactitol, que é formada a partir da galactose que vai se acumulando no plasma, urina, cérebro e músculos de portadores de galactosemia e níveis moderados no cristalino; embora as concentrações sejam reduzidas em pacientes galactosêmicos galactose-restritos, o galactitol se mantém em quantidades acima do basal¹⁹. A segunda alteração no metabolismo é a concentração alta de galactose-1-P em tecidos e eritrócitos, mesmo que esse apresente taxas consideráveis de redução quando os portadores de galactosemia são privados de galactose, as taxas continuam elevadas e acima do normal. Ou seja, ocorre uma “auto-intoxicação” por formação endógena de galactose-1-P, por conta de glicose-1-P e porções reduzidas do monossacarídeo (galactose) que permanecem na dieta, já que essas são liberadas a partir do “turnover” de glicoproteínas. A terceira anormalidade metabólica, a mais recentemente e a última a ser citada é caracterizada pela concentração reduzida de UDP-gal representada em eritrócitos, culturas de fibroblastos de pele e fígado de indivíduos portadores de galactosemia^{14,20}.

O acúmulo de galactitol, o acúmulo de galactose-1-P com sequestro de ATP - causando uma depleção geral de compostos de alta energia - e a mudança essencial na

síntese de galactosídeos ligada à depleção do UDP-gal são três aparatos patogênicos que têm sido demandados para aclarar as manifestações clínicas da galactosemia. Mais especificamente, a modificação essencial na síntese de galactosídeos ligada à depleção do UDP-gal, por ocasionar a síntese insuficiente de galactosídeos, está conectada a acentuados impactos negativos no desenvolvimento infantil, sendo, por vezes, conflitante com a própria vida^{14,18,20}.

No período neonatal, a galactosemia se apresenta com um quadro clínico de sinais e sintomas recorrentes nas primeiras semanas de vida como vômitos, irritabilidade, diarreia, ganho de peso alterado, déficit de crescimento e pigmentação amarelada na epiderme ou nas escleras devido ao rompimento de hemácias e aumento da bilirrubina indireta (icterícia)⁴. No entanto, quando se apresenta uma maior exposição ao leite podem surgir indicadores de disfunção hepática ou hepatomegalia, esplenomegalia e anemia hemolítica grave. Nesse sentido, se tal condição não for cuidada, pode desenvolver um quadro grave de insuficiência hepática, cirrose hepática e ascite. Outras anormalidades como catarata nuclear, anormalidade nos níveis de aminoácidos na urina (aminoacidúria), letargia, hipotonia e desenvolvimento neuropsicomotor comprometido, também são achados clínicos para casos mais graves de galactosemia, mas a maior das preocupações é a sepse neonatal que pode resultar no falecimento, normalmente secundária a *Escherichia Coli*^{14,21}.

Contudo, a frequência das manifestações clínicas varia de acordo com a série de casos descrita na literatura, especialmente se o diagnóstico foi realizado por meio da triagem neonatal ou por suspeição clínica. Entre 76 crianças com diagnóstico clínico de galactosemia na Turquia, entre 1996 e 2017, a icterícia foi o sinal mais frequente (92,0%), seguido da hepatomegalia (66,2%) e sepse (43,2%)²². No Brasil, estudo com oito pacientes do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto (SP) e 22 indivíduos provenientes de outros centros e hospitais do Brasil, sendo seis com diagnósticos obtidos na triagem neonatal, hepatomegalia (60,0%), icterícia (56,7%), *failure to thrive* (46,7%) e vômitos (33,3%) foram os mais descritos. Dentre os seis com diagnóstico por TN, dois apresentaram sintomas (33,3%), respectivamente icterícia e déficit de crescimento (paciente 1) e icterícia, déficit de crescimento e anemia hemolítica (paciente 2)⁹. Entreos com diagnóstico clínico, 91,7% apresentaram os sinais e sintomas clínicos avaliados no estudo⁹.

Estudo da rede colaborativa europeia em galactosemias (GalNet)¹³, um sistema de registro de casos de galactosemia oriundos da triagem neonatal e do diagnóstico clínico tardio, em 15 países europeus, descreveu 79,8% de manifestação neonatal, sendo 42,5% com sangramento ativo; 29,0% com encefalopatia; 27,4% com sinais clínicos de infecção; 25,1% com hipoglicemia⁴. Achados semelhantes foram observados em outras séries de casos de serviços de referência na Turquia¹⁵, Irlanda²³ e Índia²⁴, nos quais houve predominância de sinais e sintomas hepáticos, tais como icterícia, colestase e insuficiência hepática. Ocorrência de sepse variou entre 22 e 45%^{15,23,24}

Cataratas podem ser identificadas nos primeiros dias de vida através de lâmpada de fenda, mas nem sempre pelo oftalmoscópio. De fato, dados obtidos na rede GalNet, indicam que 25,8% dos RNs apresentaram catarata⁴. Alguns pacientes, especialmente negros, podem apresentar-se como homocigotos para a deficiência de GALT e não apresentar manifestações clínicas durante a ingestão do leite, outros não apresentam o quadro clínico de insuficiência de crescimento, mas meses ou até anos mais tarde, desenvolvem retardo mental, hepatomegalia e cataratas; essas crianças têm história de tratamento parcial com leite sem lactose ou redução do leite pelos vômitos e diarreia¹¹.

O diagnóstico diferencial da galactosemia, especialmente devido ao predomínio das manifestações hepáticas neonatais, inclui: doenças infecciosas; doença obstrutiva biliar, incluindo síndrome de Alagille, deficiência grave de ATP8B1 (colestase intra-hepática familiar progressiva), e deficiência de citrina; intolerância hereditária à frutose; tirosinemia tipo 1; e outras doenças metabólicas, incluindo a deficiência de Lipase Ácida Lisossômica (LAL-D) na forma grave de início na infância e a doença Niemann-Pick tipo C, em quadros mais tardios. Muitos RNs apresentam quadro séptico associado e este achado não exclui a possibilidade de galactosemia, pois a sepse, particularmente por *E. coli*, ocorrem comumente em bebês com galactosemia clássica (~30%)^{3,11}.

Dados da rede GalNet relatam que, a despeito do tratamento dietético, a maioria das crianças afetadas desenvolve complicações em longo prazo incluindo déficit intelectual (52,2%), deficiências na fala (66,4%), outras alterações neurológicas (52,2%) e insuficiência ovariana (79,7%), com piora da qualidade de vida, sendo mais grave nos casos de diagnóstico mais tardio⁴. De fato, esse estudo mostrou ser mais provável a ocorrência de sintomas neurológicos em pacientes que não realizaram a triagem neonatal, logo com diagnóstico tardio⁴.

Esses achados são os responsáveis pela diversidade de opiniões acerca da realização ou não da triagem neonatal para galactosemia. Os que defendem a triagem universal no período neonatal, argumentam, que a evolução aguda pode ser melhorada pelo diagnóstico mais precoce feito pelo *screening* neonatal, especialmente no que diz respeito ao risco de óbito por complicações hepáticas e infecciosas^{25,26}. Por outro lado, o fato da maioria das crianças evoluírem com distúrbios neurológicos, especialmente déficit intelectual e de fala, bem como insuficiência ovariana precoce nas mulheres, suportam a não introdução do programa de triagem universal nos RNs²⁷.

Portanto, há aqueles que defendem que o melhor tratamento para a galactosemia aguda é utilizar a estratégia da triagem neonatal para o diagnóstico precoce pré-sintomático ou no início do quadro clínico, para que esse diagnóstico mais precoce do quadro clínico possa prevenir evoluções mais fatais como complicações da via hepática e por infecções secundárias^{25,28}.

Um dos aspectos desse debate corresponde aos custos envolvidos na estratégia de TN universal e nos benefícios que esta pode oferecer. Considerando que a galactosemia, na maioria das vezes, cursa com um quadro clínico neonatal grave de insuficiência hepática e/ou sepse, que não terá evolução favorável sem o diagnóstico correto e a introdução imediata da dieta senta de galactose, sem considerar a dificuldade diagnóstica da doença, pode-se argumentar a importância de se realizar a TN universal para a galactosemia.

Entre os critérios propostos por Wilson e Jungner, em 1968, para programas de triagem populacional, como a triagem neonatal, encontra-se a avaliação da eficácia do teste de rastreio e tratamentos posteriores, bem como uma consideração cuidadosa do custo da busca e tratamento de casos²⁹. Há um certo consenso na literatura internacional do custo-efetividade adequado da triagem neonatal para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito³⁰. Contudo, a expansão observada na triagem neonatal após a introdução da técnica da espectrometria de massas em tandem (MS/MS), com a introdução de novos erros inatos do metabolismo em diversos países, reacendeu o debate acerca do custo-efetividade da estratégia diagnóstica de triagem neonatal universal^{30,31}.

As principais questões que se colocam diante dessa estratégia correspondem a alta heterogeneidade das doenças potencialmente detectados pela triagem neonatal, a falta de

dados científicos robustos e de longo prazo acerca da eficácia dos tratamentos e a falta de total conhecimento da história natural das doenças, dado que muitos casos resultam em óbito antes do diagnóstico e, por conseguinte, há uma subestimativa da real mortalidade das doenças^{30,32}.

Essas questões afetam claramente a avaliação do custo efetividade da triagem neonatal universal para a galactosemia²⁷. De fato, não são encontrados ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparem a realização ou não de triagem universal para doenças raras^{26,27}, incluindo a galactosemia³³. Dado que esse delineamento de estudo corresponde a ferramenta mais robusta para determinar eficácia de uma intervenção, as evidências se tornam pouco robustas. Além disso, em geral, somente sériede casos, estudos observacionais de baixa qualidade de evidência científica, estão disponíveis para descrever a história natural da doença ou a efetividade do tratamento^{25,30}. Na avaliação de evidências científicas no contexto da TN, três vieses ocorrerem: 1) nem todos os casos são detectados, pois indivíduos sem sintomas podem escapar do diagnóstico clínico (viés de espectro); 2) pacientes podem falecer antes do diagnóstico clínico (viés de sobrevivência) e, 3) pacientes com formas clínicas mais gravemente afetados podem estar representados em excesso em centros de referência que publicaram suas séries de casos (viés de referência)³⁰.

Apesar dos problemas descritos previamente, alguns estudos avaliaram a custo-efetividade da triagem neonatal para galactosemia^{7,34-38}. No Brasil, Camelo Jr *et.al.* (2011) avaliaram a estratégia de TN para galactosemia em quase 60.000 RNs da região de Ribeirão Preto, estado de São Paulo, Sudeste do Brasil³⁷. Esse estudo descreve uma relação Benefício/Custo (B/C) de 1,33 para a frequência observada (1:19.984 RNs). Adicionalmente, demonstraram o claro efeito da frequência da doença nesta relação, sendo este um importante fator a ser considerado na análise de custo-efetividade³⁷.

Outro estudo no Irã, descreveu incidência de 1:1.741 nascidos vivos, relatando uma Razão de Custo-Efetividade Incremental favorável a implantação da TN. Segundo estes autores, haveria um custo de US\$ 19.641,00/Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ)³⁹. Como estes autores utilizaram um horizonte temporal de 3 anos, é provável que uma análise que considere a expectativa de vida populacional, tenha indicadores ainda mais favoráveis, dado a alta mortalidade neonatal e a maior ocorrência de catarata em pacientes não tratados precocemente²³.

Nas Filipinas, Padilla *et. al.* (2003) ao realizarem uma análise de custo-benefício comparando a TN para galactosemia com a não realização da mesma, considerando a perspectiva da sociedade, com uma incidência de 1:106.600 NV, encontraram que a triagem neonatal universal não apresentava custo-benefício favorável⁷. Contudo, ressaltaram que na análise de sensibilidade, o aumento da incidência para 1:10.000 NV inverteria o cenário observado, tornando-se favorável a estratégia diagnóstica de TN universal⁷, reforçando o impacto da prevalência ao nascer nas análises econômicas.

Na Espanha, Garcia Perez *et. al.* encontraram que a triagem neonatal universal para a galactosemia resulta num custo incremental de €129.464,99/Ano de Vida Ganho, sendo que na análise de sensibilidade estimou-se uma probabilidade inferior a 10% de que a triagem neonatal para a galactosemia clássica seja custo-efetiva para uma disponibilidade de pagar de €30.000,00³⁵, valor utilizado na Espanha como referência.

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional descritivo e comparativo de custos e análise de custos, longitudinal, com utilização de dados secundários ambispectivos. Esse estudo utiliza os dados do estudo do projeto piloto para triagem neonatal para galactosemia na Bahia, realizado no Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), entre 2015 e 2017, com o apoio da FAPESB.

Neste estudo foram avaliados 78.668 recém-nascidos que realizaram, sequencialmente, o exame de triagem neonatal, no período de estudo, tratando-se, portanto, de estudo populacional, uma vez que a cobertura da triagem neonatal no estado alcança valores próximos a 90% dos nascidos-vivos⁴⁰. Foram utilizadas as amostras colhidas através do Programa de Triagem Neonatal, na forma de sangue seco impregnadas em papel-filtro, obtidas por meio do envio dos papéis-filtro das unidades de saúde dos municípios da Bahia. Essa coleta foi acoplada ao programa de triagem neonatal já existente como rotina do SRTN.

Resumidamente, O Teste de *Screening* Neonatal foi realizado pela dosagem da Galactose Total (Gal-T) em sangue seco em papel-filtro, através do kit NeoLisa Galactose Intercientífica® número 2570-050 com 500 e 2000 determinações. O método laboratorial foi realizado por ensaio enzimático-colorimétrico automatizado, sob orientação do fabricante (Aparelho DIAS, série 2CRB1418) da empresa Intercientífica®. Em suma, caso a primeira amostra colhida fosse considerada positiva, ou seja, Galactose Total $\geq 10,0$ mg/dL, foi coletada uma segunda amostra para confirmação do resultado. Esse ponto de corte foi adotado baseado na experiência prévia relatada por Camelo-Jr *et. al.*³⁷, e já utilizada em outros programas de triagem na Europa (10). Se confirmado, a quantificação da atividade enzimática (GALT) em lisados de eritrócitos foi realizada, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por um dos pais ou responsável. Crianças com Galactose Total inicial $\geq 20,0$ mg/dL foram convocadas, com urgência, para a determinação quantitativa da atividade enzimática (GALT) em lisados de eritrócitos, com valores normais na faixa 37 – 66 $\mu\text{mol/h/gHb}$, conforme indicado pelo Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Foram incluídos todos os recém-nascidos que realizaram o “teste do pezinho” no período de junho de 2015 a março de 2016 por meio do SRTN.

4.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no SRTN da Bahia, que corresponde a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (Apae Salvador), uma Organização filantrópica da Sociedade Civil que presta assistência integral às pessoas com deficiência intelectual e é a instituição credenciada pelo Ministério da Saúde como SRTNna Bahia. O período do estudo correspondeu ao seguimento de todas as crianças que tiveram diagnóstico de galactosemia por meio do projeto piloto de TN, como descrito anteriormente, entre de junho de 2015 a março de 2016. Os dados foram coletados entre setembro de 2022 e março de 2023.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Foram incluídos os neonatos com triagem positiva para galactosemia, independente de ter sido por coleta na triagem neonatal ou por suspeita clínica, considerados casos suspeitos a partir dos níveis elevados de Gal-T, independente do serviço de origem, cujo diagnóstico foi obtido no período do estudo piloto, especificamente, junho de 2015 a março de 2016;

Foram excluídas as crianças cujos dados de prontuários impossibilitam as análises, por ausência de dados, como, por exemplo, não terem sido encontrados novos registros de exames e/ou consultas após o resultado alterado para GAL-T. Esses participantes foram excluídos na análise de custos, embora sejam referidos como casos suspeitos. Os casos que foram confirmados como falso-positivos após o acompanhamento também foram excluídos da análise de custos proposta no presente trabalho.

4.4. INSTRUMENTO E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Através de uma planilha eletrônica construída pelos autores (Apêndice A) foram coletados dados das variáveis de custo envolvidas no estudo, no prontuário impresso e/ou eletrônico e do arquivo de contas médicas, além de dados da Autorizações de Internação Hospitalar (AIH's) pagas pelo Sistema único de saúde (SUS). Foi coletada a quantidade unitária de cada exame e o seu respectivo custo unitário, baseado na Tabela SIGTAB, utilizada pelo SUS para remunerar os procedimentos pagos, a qual não teve alteração dos valores no período do estudo – 2015 a 2021.

Com os dados coletados foi possível totalizar o custo para cada criança, desde a suspeita diagnóstica até a última consulta no SRTN, considerando março de 2023 como data limite.

4.5. VARIÁVEIS DE APURAÇÃO DE CUSTOS

Foram coletadas as quantidades e valores dos seguintes exames/procedimentos, conforme descreve as tabelas 1 a 5, abaixo indicadas:

Tabela 1 - Custo das consultas multiprofissionais envolvidas no atendimento a criança com galactosemia

Consultas de Seguimento	V.*Unitário (R\$)
Avaliação da fala e linguagem mediante consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico) (código 03.01.01.004-8)	6,30
Consulta com oftalmologia - Consulta médica em atenção especializada (código 03.01.01.007-2)	10,00
Avaliação clínica de diagnóstico de doenças raras eixo I: 3 - erros inatos de metabolismo (código 03.01.01.021-8)	600,00
Aconselhamento genético (código 03.01.01.022-6)	100,00
Avaliação da Nutricionista - profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico) (código 03.01.01.004-8)	6,30
Atendimento individual em psicoterapia (código 03.01.08.017-8)	2,55
Atendimento fisioterapêutico em paciente c/ comprometimento cognitivo (código 03.02.06.004-9)	6,35
Diagnostico e/ou atendimento de urgência em clinica cirúrgica (código 03.01.06.007-0)	40,38
Consulta de pediatria ao recém-nascido (código 03.01.01.014-5)	10,00

*V. = Valor; Fonte: SIGTAP

Tabela 2 – Custo dos Exames Laboratoriais

Exames Laboratoriais	V.* Unitário (R\$)
Dosagem de galactose (Gal-1-P) (Código 02.02.01.045-7)	3,51
Determinação da atividade da GALT (código 28012140)**	142,00
Dosagem de 25-OH-vitamina D (código 02.02.01.076-7)	15,24
Dosagem de bilirrubina total e frações (código 02.02.01.020-1)	2,01
Dosagem de glicose (código 02.02.01.047-3)	1,85
Dosagem de creatinina (código 02.02.01.031-7)	1,85
Dosagem de fosfatase alcalina (código 02.02.01.042-2)	2,01
Dosagem de gama-glutamil-transferase (gamaGT) (código 02.02.01.046-5)	3,51
Dosagem de proteínas totais e frações (código 02.02.01.062-7)	1,85
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) (Código 02.02.01.064-3)	2,01
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) (Código 02.02.01.065-1)	2,01
Dosagem de lactato (Código 02.02.01.053-8)	3,68
Dosagem de ureia (Código 02.02.01.069-4)	1,85
Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP Ativada) (Código 02.02.02.013-4)	5,77
Determinação de tempo e atividade da protombina (TAP) (Código 02.02.02.014-2)	2,73
Hemograma completo (código 02.02.02.038-0)	4,11
Dosagem de Proteína C Reativa (código 02.02.03.020-2)	2,83
Dosagem de ácido úrico (código 02.02.01.012-0)	1,85
Dosagem de alfa-1-antitripsina (código 02.02.01.015-5)	3,68
Dosagem de cálcio (código 02.02.01.021-0)	1,85
Dosagem de cálcio ionizável (código 02.02.01.022-8)	3,51
Dosagem de colesterol HDL (código 02.02.01.027-9)	3,51
Dosagem de colesterol LDL (código 02.02.01.028-7)	3,51
Dosagem de colesterol total (código 02.02.01.029-5)	1,85
Dosagem de triglicerídeos (código 02.02.01.067-8)	3,51
Dosagem de ferritina (código 02.02.01.038-4)	15,59
Dosagem de ferro sérico (código 02.02.01.039-2)	3,51
Dosagem de transferrina (código 02.02.01.066-0)	4,12
Dosagem de fósforo (código 02.02.01.043-0)	1,85
Dosagem de magnésio (código 02.02.01.056-2)	2,01
Dosagem de potássio (código 02.02.01.060-0)	1,85

Dosagem de sódio (código 02.02.01.063-5)	1,85
Dosagem de cloreto (código 02.02.01.026-0)	1,85
Dosagem de folato (código 02.02.01.040-6)	15,65
Dosagem de vitamina b12 (código 02.02.01.070-8)	15,24
Contagem de reticulócitos (código 02.02.02.003-7)	2,73
Dosagem de hemoglobina (código 02.02.02.030-4)	1,53
Dosagem de fibrinogênio (código 02.02.02.029-0)	4,60
Dosagem de alfa-fetoproteína (código 02.02.03.009-1)	15,06
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH) (código 02.02.06.025-0)	8,96
Dosagem de tiroxina (T4) (código 02.02.06.037-3)	8,76
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre) (código 02.02.06.038-1)	11,60
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina (código 02.02.05.001-7)	3,70
Cultura de bactérias p/ identificação (código 02.02.08.008-0)	5,62

*V. = Valor; ** = Código da tabela AMB; Fonte: SIGTAP e AMB

Tabela 3 - Custo dos exames complementares não laboratoriais

Exames de Imagem	V.*Unitário (R\$)
Ultrassonografia de abdômen total (Código 02.05.02.004-6)	37,95
Radiografia de tórax (PA e Perfil) (código 02.04.03.015-3)	9,50
Eletroencefalograma em vigília e sono espontâneo c/ ou s/ fotoestímulo (EEG) (código 02.11.05.004-0)	25,00

*V. = valor; Fonte: SIGTAP

Tabela 4 - Custo de procedimentos

Procedimentos	V.*Unitário (R\$)
Cirurgia de catarata congênita (Código 04.05.05.038-0)	895,16

*V. = valor; Fonte: SIGTAP

Tabela 5 -Custo diretos relacionados ao diagnostico diferencial da galactosemia

Exames para diagnostico diferencial	V.*Unitário (R\$)
Dosagem quantitativa da biotinidase em amostras de soro (código 02.02.11.011-7)	137,00
Dosagem de tripsina imunorreativa (COMPONENTE DO TESTE DO PEZINHO) (código 02.02.11.007-9)	5,50
Dosagem de 17 hidroxi progesterona em papel de filtro (COMPONENTE DO TESTE DO PEZINHO) (código 02.02.11.009-5)	8,00
Determinação de cromatografia de aminoácidos (código 02.02.01.003-1)	15,65
Dosagem de fenilalanina tsh ou t4 e detecção da variante de hemoglobina (COMPONENTE DO TESTE DO PEZINHO) (código 02.02.11.006-0)	20,90
Pesquisa de anticorpos anti-htlv-1 + htlv-2 (código 02.02.03.031-8)	18,55
Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (ANTI-HCV) (código 02.02.03.067-9)	18,55
Pesquisa de anticorpos IgG anti-citomegalovirus (código 02.02.03.074-1)	11,00
Pesquisa de anticorpos IgM anti-citomegalovirus (código 02.02.03.085-7)	11,61
Pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite b (ANTI-HBS) (código 02.02.03.063-6)	18,55
Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBSAG) (Código 02.02.03.097-0)	18,55
Teste não treponemico p/ detecção de sífilis (código 02.02.03.111-0)	2,83
Teste FTA-ABS IGG p/ diagnostico da sífilis (código 02.02.03.112-8)	10,00
Teste FTA-ABS IGM p/ diagnostico da sífilis (código 02.02.03.113-6)	10,00

*V. = valor; Fonte: SIGTAP

4.6. ANÁLISE DOS DADOS

As quantidades e custo total dos exames laboratoriais e procedimentos realizados foram resumidas com estatística descritiva. Média (desvio-padrão) e/ou medianas (intervalo interquartil) foram utilizados para as variáveis quantitativas, conforme distribuição das mesmas (normal ou não normal), a ser obtida pelo teste de Shapiro-Wilk. As frequências simples e relativas foram descritas pra as variáveis.

O total de exames, consultas e procedimentos realizados para cada uma das crianças foram computados, juntamente com os valores pagos pelo SUS, tabela SIGTAP.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

Esse trabalho deriva e amplia estudo piloto que foi realizado entre 2015 e 2017, para avaliar indicadores epidemiológicos e operacionais para a triagem universal para galactosemia no estado da Bahia. Foi submetido um projeto novo, focado na análise de custos, que foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNEB, parecer número 5.689.525/ 2022 (Anexo 1).

5. RESULTADOS

No período do projeto piloto, seis crianças foram identificadas como positivas para a galactosemia e, a exceção de uma delas, que foi a óbito antes do serviço de busca ativa do SRTN ter localizado a mesma, cinco foram seguidas, ambulatorialmente, desde o diagnóstico até a data da última consulta realizada no SRTN. Durante o seguimento, uma criança foi diagnosticada como falso-positivo e não foi considerada neste estudo. O quadro 1 mostra os dados da triagem e dos exames diagnósticos nos cinco casos considerados.

Quadro 1 – Caracterização clínico-laboratorial dos cinco casos confirmados de galactosemia diagnosticados no projeto piloto, junho/2015a março/2016.

Caracterização	Caso 1, F	Caso 2, M	Caso 3, M	Caso 4, M	Caso 5, M
Idade da coleta	12	10	11	13	07
Tempo de retenção	14	09	06	07	07
Tempo de liberação	03	10	04	02	09
Tempo 1ª – 2ª amostra	NA		09	14	07
Gal-T (1ª)	24,28	56,40	27,83	256,51	36,71
Gal-T (2ª)	NA	91,50	19,81	409,24	54,54
GALT	NA	67,00	52,00	12,00	4,00
Quadro clínico na 1ª avaliação	Óbito no 29º DV. ≈quadro de acidose, ins. respiratória e hepática, tratada como sepse.	Assintomático na primeira consulta	Assintomático na primeira consulta.	Icterícia persistente desde o 2º DV. Admissão com acidose metabólica, sepse por <i>E.coli</i> e catarata aos 36 dias de vida	Icterícia no 13º diade vida. Fosfatase alcalina e GGT elevadas.

Fonte: próprio autor.

Observou-se que duas crianças apresentavam sintomas graves no momento do

diagnóstico, sendo uma delas já com ocorrência do óbito com quadro clínico plenamente compatível, e a outra com relato de icterícia desde o 13º dia de vida e, no momento da primeira consulta no SRTN, já apresentava sinais de acidose metabólica e sonolência, sendo admitida em hospital pediátrico com diagnóstico de sepse por *Escherichia coli* e, posteriormente, com catarata (Quadro 1). As outras três crianças apresentaram-se assintomáticas. Todas responderam a retirada da galactose da dieta, com redução expressiva dos valores de Gal-T (dados não mostrados).

Em relação aos custos ocorridos durante o seguimento das crianças, a tabela 6 mostra a quantidade e valores totais demandados para consultas dos diversos profissionais envolvidos no atendimento e terapias necessárias. O tempo médio (DP) de seguimento dos casos, ambulatorialmente, foi de 6,1 (1,5) anos.

Tabela 6 – Custo de cada paciente por especialidade

Consultas	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4	
	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)
Pediatria	13	130,00	13	130,00	12	120,00	10	100,00
Geneticista ¹	-	-	3	300,00	9	900,00	-	-
Hepatologia	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropediatria	-	-	6	60,00	1	10,00	-	-
Oftalmologia	3	30,00	1	10,00	-	-	-	-
Cirurgia Pediátrica	-	-	1	40,38	1	40,38	-	-
Nutricionista	21	132,30	15	94,50	20	126,00	11	69,30
Assistente social	1	6,30	8	50,40	-	-	5	31,50
Fisioterapia	-	-	1	6,35	-	-	-	-
Terapia Ocupacional	-	-	1	2,55	-	-	-	-
Enfermagem	-	-	1	6,30	-	-	-	-
Odontologia	-	-	1	6,30	2	12,60	-	-
Fonoaudiologia	-	-	4	25,20	-	-	-	-
Psicologia	15	38,25	9	22,95	19	48,45	9	22,95
Total (valor)	53	338,85	63	754,93	64	1.257,43	35	223,75

Fonte: próprio autor; ¹referente ao atendimento com geneticista incluído no procedimento de pagamento do serviço de doenças raras (código 03.01.01.022-6).

Observa-se um predomínio de atendimentos por profissionais médicos especializados, da psicologia e da nutrição. Com isso, é notório um gasto médio total entre os casos positivados de R\$588,05, com R\$ 96,40/ano de seguimento. Sendo dividido por caso 1 ao 4, o resultado foi respetivamente, R\$338,85, R\$754,93, R\$1.257,43 e R\$ 223.75.0.

A tabela 7 descreve o custo com os exames realizados.

Tabela 7 – Custo de cada paciente por exame

Exames	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4	
	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)
Galactose total	22	77,22	17	59,67	26	91,26	10	35,10
Atividade da GALT	1	142,00	1	142,00	3	426,00	2	284,00
Glicose	6	11,10	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Proteína total e frações	8	14,80	10	18,50	6	11,10	3	5,55
AST/TGO	8	16,08	10	20,10	6	12,06	3	6,03
ALT/TGP	8	16,08	10	20,10	6	12,06	3	6,03
Tempo de protrombina	7	19,11	10	27,30	5	13,65	3	8,19
Tempo de tromboplastina	1	5,77	1	5,77	1	5,77	1	5,77
Fosfatase Alcalina	6	12,06	4	8,04	3	6,03	2	4,02
Gama-Glutamiltransferase	8	28,08	10	35,10	5	17,55	3	10,53
Hemograma	8	32,88	11	45,21	6	24,66	6	24,66
Bilirrubina total	7	14,07	7	14,07	5	10,05	2	4,02
Vitamina D	5	76,2	3	45,72	1	15,24	1	15,24
Vitamina B12	3	45,72	2	30,48	1	15,24	1	15,24
Ureia	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Creatinina	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Sumário de urina	5	18,50	2	7,40	4	14,80	1	3,70
Sódio sérico	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
HDL	5	17,55	2	7,02	1	3,51	1	3,51
LDL	5	17,55	2	7,02	1	3,51	1	3,51

Exames	Caso 1		Caso 2		Caso 3		Caso 4	
	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)	N	Valor (R\$)
Colesterol total	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
TGL	5	17,55	2	7,02	1	3,51	1	3,51
Ferro sérico	5	17,55	3	10,53	1	3,51	1	3,51
Ferritina	5	77,95	7	109,13	4	62,36	3	46,77
Transferrina	5	20,60	2	8,24	1	4,12	1	4,12
PCR	4	11,32	2	5,66	1	2,83	1	2,83
PCR ultrasensível	1	2,83	-	-	-	-	-	-
Cloro sérico	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Cálcio iônico	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Cálcio sérico	5	17,55	3	10,53	1	3,51	1	3,51
Potássio	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Ácido úrico	5	9,25	2	3,70	1	1,85	1	1,85
Ácido fólico	5	78,25	2	31,30	1	15,65	1	15,65
Magnésio sérico	5	10,05	2	4,02	1	2,01	1	2,01
Fósforo sérico	5	9,25	3	5,55	1	1,85	1	1,85
Alfa feto proteína	1	15,06	1	15,06	4	60,24	-	-
Ultrassom	4	151,8	-	-	4	151,80	-	-
Raio-X	-	-	-	-	1	9,50	-	-
Eletroencefalograma	-	-	-	-	3	16,86	-	-
Urocultura	-	-	-	-	-	-	-	-
TSH sorológico	-	-	-	-	-	-	-	-
T4 sorológico	-	-	-	-	-	-	-	-
T4 livre	-	-	-	-	-	-	-	-
Painel genético ¹	1	600,00	1	600,00	1	600,00	-	-
Cirurgia de catarata	-	-	1	895,16	-	-	-	-
Total (Valor)	204	1.668,53	149	2.229,00	114	1.636,89	63	535,51

Fonte: próprio autor; ¹referente ao atendimento com geneticista incluído no procedimento de pagamento do serviço de doenças raras (código 03.01.01.022-6).

Os exames que predominaram correspondem aos que avaliam os níveis de galactose total e os que monitoram os órgãos que podem ser atingidos com a descompensação da doença, no caso seria o hemograma, proteína total e fração, tempo de protrombina, ferritina, gama glutamiltransferase e os marcadores tanto de lesão quanto injúria hepática. Dessa forma, os custos médios de um paciente triado positivo acompanhado pelo sistema único de saúde (SUS) no SRTN da Bahia foi, em média aproximadamente de R\$ 1.517,48, com um custo anual médio de R\$ 248,77. Sendo os positivos, os que oneram mais para o sistema. Enquanto os falsos positivos, não apresentam um gasto considerável, quando comparado aos positivados. Quando se separa por paciente 1 ao 4, os valores totais foram respectivamente, R\$1.668,53, R\$2.229,00, R\$1.636,89 e R\$535,51.

6. DISCUSSÃO

Em nosso conhecimento esse é o primeiro estudo com dados brasileiros que buscam identificar o gasto demandado pelo SUS para o seguimento multiprofissional e acompanhamento com exames complementares de crianças com o diagnóstico de galactosemia obtido por meio da triagem neonatal. No presente estudo foi possível quantificar, com um nível de acurácia muito elevado, os recursos financeiros alocados para o seguimento das crianças, observando-se uma média de cerca de R\$588,05 para demandas profissionais e de cerca de R\$1.517,48 para os exames complementares diagnósticos e de seguimento.

A galactosemia, por ser uma doença rara, com uma prevalência estimada no Brasil em torno de 1:11500 a 1:19.500 nascidos vivos, respectivamente obtidas nos estados da Bahia e de São Paulo (Camelo -Jr et al, 2011 e Boa-Sorte, 2021)^{37,41}, por meio de estudos de triagem neonatal, tem dados muito escassos no que diz respeito as necessidades orçamentárias para o seu tratamento e seguimento. A implantação de uma estratégia de TN universal para a doença resultaria na necessidade de uma alocação orçamentária, por parte do SUS, nos seus três entes federados, União, Estados e Municípios, para prover os recursos necessários para o seguimento e tratamento dos doentes.

Embora o maior impacto deva ocorrer com os gastos para a realização da triagem, dado o volume elevado de RNs em todo o Brasil, que em 2020, segundo dados do DATASUS foi de cerca de 2.730.145 RNs⁴², pode-se observar que os custos para o SUS no seguimento das crianças identificadas com galactosemia não será elevado, considerando cada uma delas, como mostra a média de gastos obtida no presente estudo. Outras doenças raras, cujos dados de custo ao sistema de saúde foram apuradas, se mostram com valores muito mais elevados, principalmente se for considerado o preço dos medicamentos, como por exemplo a AME^{43,44}. O grande diferencial é que o tratamento da galactosemia se baseia na restrição da galactose na dieta, o que pode ser obtido com fórmulas infantis que já estão incorporadas no escopo de produtos de uso corriqueiro no SUS⁴⁵.

Na ausência de estudos de apuração de custos em nosso meio para o seguimento de crianças, adolescentes e adultos com galactosemia, podemos discutir acerca das estratégias que visem o diagnóstico e/ou o tratamento para doenças raras em geral sob a ótica de estudos de custo-efetividade. Nesse contexto, os estudos de diagnósticos para

doenças raras apresentam elevadas RCEI, sendo questionadas do ponto de vista do custo de oportunidade^{30,46}. Seja pelos altos valores de medicamentos para essas patologias ou pela baixa frequência das mesmas, a decisão de incorporar uma estratégia de triagem neonatal universal para uma patologia deve sempre ser avaliada com muita parcimônia³⁰. Ressalta-se que o objetivo é maximizar os ganhos de efetividade com o uso eficiente de recursos (orçamento) da saúde. Neste caso, um dos principais critérios para a inclusão de uma doença nos programas de triagem neonatal corresponde aos achados de mortalidade ou capacidade de seqüela definitiva precoce, em geral já no primeiro mês devida, se o diagnóstico e o tratamento não forem estabelecidos^{29,34}.

Cabe ressaltar que a galactosemia se enquadra nestas condições, dado que a ausência de diagnóstico clínico é altamente associada com elevadas taxas de mortalidades, descritas com valores de até 80%⁴⁷. Corrobora com este achado, o fato de que em nenhum dos casos diagnosticados pelo estudo piloto na Bahia houve suspeição clínica prévia ao contato do SRTN e, que, nos primeiros 30 dias, um óbito e um caso grave foi encontrado. Dado a dificuldade de realizar o diagnóstico e a confusão com seps e/ou outras doenças hepáticas^{9,22,23,48}, é improvável que, em nosso meio, o diagnóstico clínico seja realizado em mais de 50% dos casos agudos.

Outro achado deste estudo que corrobora na implantação da TN universal para galactosemia é o baixo custo de seguimento, como foi apurado em nosso estudo. Isso ocorre pelas características clínicas da doença, que tem quadro agudo nas primeiras semanas de vida com elevado potencial de gastos elevados ao sistema de saúde, por conta do internamento em unidades de terapia intensiva e/ou necessidade de transplante hepático³, mas após o diagnóstico e tratamento adequados, os gastos são suportáveis pelo sistema de saúde. Adicionalmente, considerando que a incidência, em média, ocorra em 1:15.000 nascidos vivos e o estado da Bahia tem cerca de 160.000 nascidos/ano, cerca de 10 a 11 casos novos ao ano seriam identificados, perfazendo um custo de seguimento anual, com os dados do presente estudo, de cerca de R\$ 21.055,30 a R\$ 23.160,83, para o estado da Bahia, considerando que os casos tiveram acompanhamento regular, como mostrado no estudo.

Apesar dos dados inéditos do presente estudo, algumas limitações devem ser reconhecidas. Primeiramente, o pequeno número de pacientes utilizados para a obtenção dos valores médios dos gastos do SUS traz um viés de performance para os resultados

que não pode ser relevado. Em segundo lugar, a não inclusão da fórmula infantil nos custos apurados, bem como gastos hospitalares, subestima esses valores apurados. Apesar disso, o tempo mediano de seguimento em torno de seis anos reproduz uma valoração bem próxima a realidade de demanda orçamentária deste seguimento, dado que se mostrou uma estabilidade de uso de recurso do sistema neste período, o que é esperado se o seguimento contar com boa adesão da família e uniformidade por parte dos Serviços de Referência em Doenças Raras, os prováveis responsáveis pelo seguimento destes casos.

7. CONCLUSÃO

Baseado nos dados populacionais e dados de custos de doenças raras triadas no recém-nascido, esse estudo demonstrou que os gastos do SUS no seguimento e tratamento de crianças com galactosemia, uma patologia congênita e rara que pode levar a sequelas graves ou morte se não for diagnosticada e tratada precocemente, não podem ser caracterizados como de alto custo e inviáveis de serem absorvidos no orçamento da saúde. Ficou elucidado que os resultados indicam os custos médios de acompanhamento com profissionais e exames complementares são relativamente baixos em comparação com outras doenças raras.

A restrição da galactose na dieta é usada como principal tratamento, e isso facilita a rápida intervenção e tratamento de pacientes triados inicialmente positivos. Desse modo, no acompanhamento dos indivíduos diagnosticados positivos através da triagem neonatal, realiza pelo estudo piloto, ficou claro que a implementação de um programa de triagem neonatal universal para a doença pode ser justificada pelos altos custos de oportunidade de não fazer isso, como altas taxas de mortalidade e sequelas definitivas precoces, enquanto se demonstra menos oneroso ao sistema quando essa triagem é realizada e tem seu acompanhamento realizado de forma correta, sendo elucidado assim, o paciente que é falso positivo e o verdadeiro positivo, diminuindo o custo e direcionando apenas para os exames e procedimentos necessários para esses.

Embora a decisão de incorporar uma estratégia de triagem neonatal universal para uma patologia deva ser avaliada com parcimônia, a galactosemia se enquadra nessas condições e os baixos custos de seguimento encontrados no presente estudo apoiam a implantação do programa.

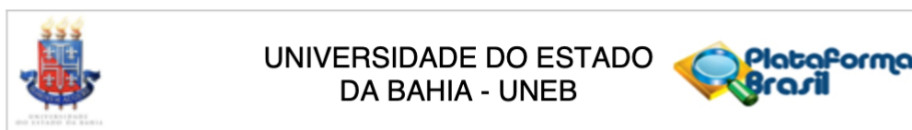
REFERÊNCIAS

1. Kretchmer N. LACTOSE AND LACTASE. *Sci Am* [Internet]. 1972;227(4):70–9. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/24922892>
2. Holden HM, Rayment I, Thoden JB. Structure and Function of Enzymes of the Leloir Pathway. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2003;278(45):43885–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R300025200>
3. Berry GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorders of Galactose Metabolism. Em: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, organizadores. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 121–30. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-540-28785-8_7
4. Rubio-Gozalbo ME, Haskovic M, Bosch AM, Burny B, Coelho AI, Cassiman D, et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019;14(1):86. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1047-z>
5. Holton J, Walter J, Tyfield L. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8^o ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 1553–1587 p.
6. Applegarth DA, Toone JR, Brian Lowry R. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996 [Internet]. 2000. Disponível em: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/1/e10>
7. David-Padilla C, Dans Leonila F, Tamondong Jr MR, Marichelle Bernal RS, Joseph laceste J, Capistrano-Estrada S, et al. Cost-Benefit Analysis of the Newborn Screening Program of the Philippines. Vol. 43. 2009.
8. The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the Cape Town region of South Africa.
9. Garcia DF, Camelo JS, Molfetta GA, Turcato M, Souza CFM, Porta G, et al. Clinical profile and molecular characterization of Galactosemia in Brazil: Identification of seven novel mutations. *BMC Med Genet*. 12 de maio de 2016;17(1).
10. Garcia DF. Análise do Perfil Genotípico de Pacientes com Galactosemia Clássica e Estudo da Relação do Genótipo com o Fenótipo [Doctoral Thesis]. [Ribeirão Preto]: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2015.
11. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2006;29(4):516–25. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1007/s10545-006-0382-0>
12. Presidente Bolsonaro sanciona lei que amplia o Teste do Pezinho no SUS para todo o Brasil — Secretaria-Geral [Internet]. [citado 28 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/secretariageral/pt-br/noticias/2021/maio/presidente-bolsonaro-sanciona-lei-que-amplia-o-teste-do-pezinho-no-sus-para-todo-o-brasil>
13. Rubio-Gozalbo ME, Bosch AM, Burlina A, Berry GT, Treacy EP. The galactosemia network (GalNet). Vol. 40, *Journal of Inherited Metabolic Disease*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 169–70.
14. Holton JB. Galactosaemia: pathogenesis and treatment. Vol. 19, *J. Inher. Metab. Dis*. 1996.
15. Atik SU, Gürsoy S, Koçkar T, Önal H, Adal SE. Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children. *Turk Pediatri Ars*. 1^o de dezembro de 2016;51(4):204–9.
16. Welling L, Bernstein LE, Berry GT, Burlina AB, Eyskens F, Gautschi M, et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1^o de março de 2017;40(2):171–6.

17. Cuthbert C, Klapper H, Elsas L. Diagnosis of inherited disorders of galactose metabolism. *Curr Protoc Hum Genet*. 2008;(SUPPL. 56).
18. Timson DJ. The molecular basis of galactosemia — Past, present and future. *Gene*. 1º de setembro de 2016;589(2):133–41.
19. Jakobs C, Schweitzer S. Galactitol in galactosemia.
20. Hutchesson1 ACJ, Murdoch-Davis3 C, Green1 A, Preece1 MA, Allen2 J, Holton3 JB, et al. Biochemical monitoring of treatment for galactosaemia : Biological variability in metabolite concentrations. Vol. 22, *J. Inher. Metab. Dis*.
21. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. *Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia*. 2000.
22. Teke Kisa P, Kose M, Unal O, Er E, Hismi BO, Bulbul FS, et al. Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1º de julho de 2019;32(7):675–81.
23. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical galactosaemia in Ireland: Incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis*. janeiro de 2013;36(1):21–7.
24. Sen Sarma M, Srivastava A, Kumar Yachha S, Poddar U, Mathias A. Classical Galactosemia Among Indian Children: Presentation and Outcome from a Pediatric Gastroenterology Center. Vol. 27, *INDIAN PEDIATRICS*. 2016.
25. Kotb MA, Mansour L, Shamma RA. Screening for galactosemia: Is there a place for it? *Int J Gen Med*. 2019;12:193–205.
26. Padilla D, Lam ST, David Padilla C, S Lam ST. 39 Universal Screening for Galactosemia-Carmencita Issues on Universal Screening for Galactosemia [Internet]. Vol. 37. 2008. Disponível em: <http://evans.washington.edu/node/752>.
27. Ministério da Saúde. Triagem neonatal para galactosemia [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
28. Yamaguchi S. 3 Newborn Screening in Japan-Seiji Yamaguchi Newborn Screening in Japan: Restructuring for the New Era. Vol. 37. 2008.
29. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. Vol. 86, *Bulletin of the World Health Organization*. 2008. p. 317–9.
30. Castilla-Rodríguez I, Vallejo-Torres L, Couce ML, Valcárcel-Nazco C, Mar J, Serrano-Aguilar P. Cost-effectiveness methods and newborn screening assessment. Em: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. p. 267–81.
31. Vallejo-Torres L, Castilla I, Couce ML, Pérez-Cerdá C, Martín-Hernández E, Pineda M, et al. Cost-effectiveness analysis of a national newborn screening program for biotinidase deficiency. *Pediatrics*. 1º de agosto de 2015;136(2):e424–32.
32. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJC, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Vol. 39, *Seminars in Perinatology*. W.B. Saunders; 2015. p. 171–87.
33. Lak R, Yazdizadeh B, Davari M, Nouhi M, Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
34. Economics I of H. *Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis*. Institute of Health Economics [Internet]. 2016 [citado 26 de abril de 2023];03:3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493557/>
35. Ministerio de Sanidad. *Coste-efectividad del cribado neonatal de la galactosemia clásica*. 2013.
36. Thiboonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N,

- Wasant P, Shotelersuk V, et al. An economic evaluation of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry in Thailand. *PLoS One*. 10 de agosto de 2015;10(8).
37. Camelo JS, Machado Fernandes MI, Zanini Maciel LM, Scrideli CA, Ferreira Santos JL, Camargo AS, et al. Galactosaemia in a Brazilian population: High incidence and cost-benefit analysis. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(SUPPL. 1).
 38. Hatam N, Askarian M, Shirvani S, Siavashi E. Neonatal Screening: Cost-utility Analysis for Galactosemia [Internet]. Vol. 46, *Iran J Public Health*. 2017. Disponível em: <http://ijph.tums.ac.ir>
 39. Hatam N, Askarian M, Shirvani S, Siavashi E. Neonatal Screening: Cost-utility Analysis for Galactosemia [Internet]. Vol. 46, *Iran J Public Health*. 2017. Disponível em: <http://ijph.tums.ac.ir>
 40. Amorim T, Pimentel H, Inês M, Fontes MM, Purificação A, Lessa P, Boa-Sorte N. Avaliação do programa de triagem neonatal da Bahia entre 2007 e 2009 [Internet]. Vol. 80, *Gazeta Médica da Bahia*. 2010. Disponível em: www.gmbahia.ufba.br
 41. Boa Sorte N. ANÁLISE DA TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA NO ESTADO DA BAHIA: ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE [Monografia]. [Salvador - Bahia]: Universidade Federal da Bahia ; 2021.
 42. TabNet Win32 3.0: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
 43. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1 [Internet]. CONITEC 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_pcdt_ame.pdf
 44. Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Pepe VLE, Naci H. Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: The case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. Vol. 7, *BMJ Global Health*. BMJ Publishing Group; 2022.
 45. Secretária de Saúde do Estado da Bahia. PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO AMBULATORIAL À CRIANÇA COM ALERGIA ÀS PROTEÍNAS DO LEITE DE VACA NO ESTADO DA BAHIA. 2022;
 46. Amaral MB, Rego S. Rare diseases on the agenda for innovation in health: Progress and challenges with cystic fibrosis. Vol. 36, *Cadernos de Saude Publica*. Fundacao Oswaldo Cruz; 2021.
 47. Schweitzer-Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: The controversial issue of galactosaemia. Em: *European Journal of Pediatrics, Supplement*. Springer Verlag; 2003.
 48. Honeyman MM, Green A, Holton JB, Leonard J V. Galactosaemia: results of the British Paediatric Surveillance Unit study, 1988-90. Vol. 69, *Archives of Disease in Childhood*. 1993.

Anexo 1 – Comprovante de Aprovação do Estudo no Sistema CEP/UNEB



Continuação do Parecer: 5.689.525

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados os termos de compromisso e confidencialidade em conformidade e TCLE com dado do CEP corrigido

Recomendações:

vide conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após leitura de carta resposta do pesquisador e documentos apresentados, em consonância com as resoluções que norteia as pesquisas com seres humanos no Brasil, o projeto não apresenta pendências ou inadequações.

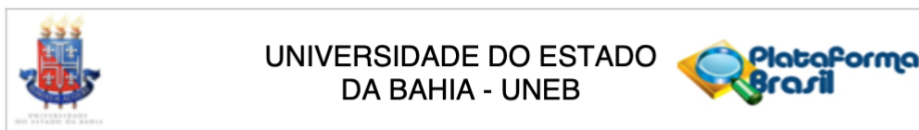
Considerações Finais a critério do CEP:

Após a análise com vista à Resolução 466/12 CNS/MS o CEP/UNEB considera o projeto como APROVADO para execução, tendo em vista que apresenta benefícios potenciais a serem gerados com sua aplicação e representa risco mínimo aos sujeitos da pesquisa tendo respeitado os princípios da autonomia dos participantes da pesquisa, da beneficência, não maleficência, justiça e equidade. Informamos que de acordo com a Resolução CNS/MS 466/12 o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP- UNEB o relatório de atividades final e/ou parcial anualmente a contar da data de aprovação do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1965733.pdf	05/09/2022 18:43:56		Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias.pdf	05/09/2022 18:42:34	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Outros	termo_confidencialidade.pdf	05/09/2022 18:38:07	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_pesquisador.pdf	05/09/2022 18:37:02	NEY CRISTIAN AMARAL BOA	Aceito

Endereço: Avenida Engenheiro Oscar Pontes s/n, antigo prédio da Petrobras 3º andar, sala 1, Água de Meninos,
Bairro: Água de Meninos **CEP:** 40.460-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3612-1330 **Fax:** (71)3612-1300 **E-mail:** cepuneb@uneb.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE CUSTOS ASSOCIADOS A TRIAGEM NEONATAL PARA GALACTOSEMIA NO ESTADO DA BAHIA NO PERÍODO DE 2015 A 2021

Pesquisador: NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 60147722.1.0000.0057

Instituição Proponente: ASS DE PAIS E AMIGOS DOS EXCEPCIONAIS DE SALVADOR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.689.525

Apresentação do Projeto:

Projeto já apreciado sob Número do Parecer: 5.530.862

Foram gerados pendências documentais: termo de compromisso e confidencialidade dos pesquisadores e a inclusão no TCLE dos dados do CEP.

Objetivo da Pesquisa:

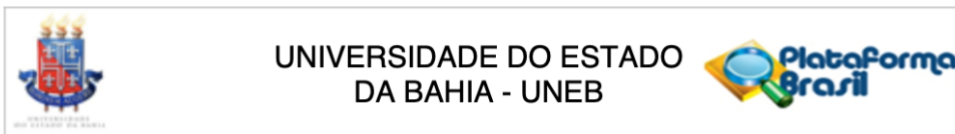
Objetivo Primário:

Determinar e apurar os custos de todos os recursos alocados no manejo (exames, atendimentos de profissional de saúde, custos hospitalares) de crianças identificadas com galactosemia no estado da Bahia no período de 2015 a 2021.

Objetivos Secundários:

- a) Comparar o perfil clínico, laboratorial e molecular epidemiológico entre os grupos com a doença confirmada (Diagnóstico positivo) e os falsos positivos;
- b) Fazer análise comparativa entre os custos alocados entre os triados positivos, os triados falso positivos e os com diagnóstico clínico.

Endereço: Avenida Engenheiro Oscar Pontes s/n, antigo prédio da Petrobras 3º andar, sala 1, Água de Meninos,
Bairro: Água de Meninos **CEP:** 40.460-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3612-1330 **Fax:** (71)3612-1300 **E-mail:** cepuneb@uneb.br



Continuação do Parecer: 5.689.525

Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_pesquisador.pdf	05/09/2022 18:37:02	SORTE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsavel_Atualizado_versao_FINAL.pdf	05/09/2022 18:36:38	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	27/06/2022 19:57:48	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_660644.pdf	13/06/2022 19:50:06	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Declaração de concordância	carta_anuencia_apae.pdf	13/06/2022 19:49:11	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Completo_Estudo_Custos.pdf	13/06/2022 19:48:40	NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Outubro de 2022

Assinado por:
Aderval Nascimento Brito
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Engenheiro Oscar Pontes s/n, antigo prédio da Petrobras 3º andar, sala 1, Água de Meninos,
Bairro: Água de Meninos **CEP:** 40.460-120
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3612-1330 **Fax:** (71)3612-1300 **E-mail:** cepuneb@uneb.br

