



**PODER JUDICIÁRIO**  
**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DO PARÁ**  
**CORREGEDORIA DE JUSTIÇA DAS COMARCAS DO INTERIOR**

Ofício Circular n.º 126/2012-CJCI

Belém, 19 de setembro de 2012.

Processo n.º 2012.7.005968-3

A Sua Excelência o (a) Senhor (a)  
**Juiz (a) de Direito da Comarca de**

Senhor (a) Juiz (a),

Encaminho a V. Ex.<sup>a</sup> cópia do OF. CIRC. N.º 131/2012-GABS/SESPA, de 23/08/2012, oriundo da Secretaria de Estado de Saúde Pública, para conhecimento.

Atenciosamente,



**Kátia Parente Sena**  
Juíza Auxiliar da Corregedoria de Justiça das Comarcas do Interior

OF. CIRC. Nº 131/2012-GABS/SESPA

Belém, 23 de agosto de 2012.

Excelentíssima Senhora

**Kátia Parente Sena**

Coordenadora do Comitê Estadual de Saúde do Tribunal de Justiça do Estado - TJE

Senhora Coordenadora,

Cumprimentando-a cordialmente, considerando o Ofício Nº 486/2012 - Direção Geral/HUBFS/UFPA (cópia em anexo), e em conformidade com o procedimento proposto em reunião realizada neste Gabinete no dia 20/08/2012, com a presença de representantes de diversos órgãos, conforme lista de presença em anexo, informo a Vossa Excelência que esta Secretaria autoriza a ampliação dos procedimentos propostos para aplicação do medicamento Lucentis.

Na oportunidade, renovo os meus votos de estima e consideração.

**Por um SUS efetivo!**

Atenciosamente,

**HELIO FRANCO DE MACEDO JÚNIOR**

*Secretário de Estado de Saúde Pública*

PODER JUDICIARIO DO ESTADO DO PARA  
COMARCA DA CAPITAL

Protocolo: 2012001048363  
Entrada: PROTOCOLO ADMINISTRATIVO - FORUM  
Data: 24/08/2012 / 12:20:11  
Destino: 001 - CORREGEDORIA DO INTERIOR

NO. PROCESSO: 2012.7.005968-3

SECRETARIA CORREGEDORIA INTERIOR

Data Cadastro: 27/08/2012

CLASSE.....: OUTROS

Partes:

REQUERENTE - HELIO FRANCO DE MACEDO JUNIOR

ENVOLVIDO - COMITE ESTADUAL DE SAUDE DO TRIBUNAL DE JUSTICA D

ORGAO - SECRETARIA DE ESTADO DE SAUDE PUBLICA

Av. Conselheiro Furtado, 1597 - Cremação  
CEP: 66040-100 Belém-Pará-Brasil  
Tel. 4006-4809-FAX: 4006-4849  
e-mail: gabinete.sec@sespa.pa.gov.br



**OFÍCIO Nº486 /2012 - DIREÇÃO GERAL/ HUBFS/UFPA**

Belém, 21 de agosto de 2012.

Excelentíssimo Senhor  
Dr. Hélio Franco de Macedo  
Secretário de Estado de Saúde Pública do Pará  
SESPA  
Av. Conselheiro Furtado, nº 1597 - Cremação  
CEP: 66.040-100  
Belém - Pará

Assunto: Drogas Antiangiogências - Lucentis e Avastin

Excelentíssimo Senhor,

1. Agradecemos-lhe a acolhida a nosso pleito consubstancializada em reunião realizada ontem, na SESPA, sob a direção de V. Ex<sup>a</sup>. e com a participação do TJE, Ministério Público, CRM - PA e de técnicos da SESPA e Hospital Bettina.
2. Após explanações sobre o uso do Lucentis e Avastin no Brasil ficou constatada a diferença entre suas indicações e aplicações nas clínicas públicas e privadas e a exposição dos profissionais de saúde e de seus gerentes que se veem, repetidamente, não só impedidos como questionados até por terem atuações diferentes: realizam os procedimentos de forma abrangente em suas clínicas e, diante do protocolo hoje em vigor com a SESPA, não podem fazer o mesmo em serviços oftalmológicos públicos.
3. Tal fato tem repercussão direta na gerência dos serviços públicos de saúde e, igualmente na Justiça, onde há não só questionamentos como pleitos que, se examinados sem conhecimento mais profundo da situação, por certo levará a erros de interpretação e, mesmo, de decisões.
4. Ficou claro, na reunião, que houve uma compreensão do problema por todos: a ANVISA ainda não emitiu uma decisão mais incisiva sobre o assunto e, em quanto não o fizer, o quadro médico-social continuará passível de interrogações e reclamações constantes dos usuários a quem, nesse momento, será difícil entender e aceitar qualquer justificativa sobre o assunto.



5. Também ficou evidenciada a importância do emprego das substâncias antiangiogênicas para o tratamento de diferentes doenças retinianas, recurso muitas vezes único no sentido de tentar uma melhora da qualidade da visão, ainda que sob condições indeterminadas de duração, estas sujeitas ao quadro clínico e resposta terapêutica individuais.
6. A atuação da SESPÁ ao autorizar o Hospital Bettina a realizar a aplicação do LUCENTIS intravítreo está, hoje, condicionado por protocolo à indicação somente da Doença Macular Relacionada à Idade.
7. Essa condição explica, em parte, o fato de, hoje, o hospital possuir em sua Farmácia cerca de 90 frascos de Lucentis. É resultado do respeito aos preceitos normativos em vigor somado à pequena demanda de pacientes encaminhados para realizar tal procedimento no Hospital Bettina. Essa preocupação gerou, administrativamente, correspondência específica ao DERE (SESMA) no intuito de garantir a aplicação dos medicamentos disponibilizados pela SESPÁ.
8. Quanto, especificamente, a essa disponibilidade do uso do Lucentis, com vencimento em data próxima, desde já agradecemos a atuação de V. Ex<sup>a</sup>. que, pelos órgãos de Assessoria de Comunicação da SESPÁ, prontificou-se a veicular informações pela imprensa a fim de informar a população, disponibilizando a droga e sua aplicação. Para tal, A Coordenadora Assistencial do Bettina comprometeu-se ao atendimento desses pacientes de forma prioritária dentro da instituição a ponto de garantir-lhes o tratamento indicado.
9. Considerando um espectro mais abrangente de indicações dos medicamentos e, mesmo, suas relevantes diferenças de preços, somado ao fato de que o uso dessas drogas vem sendo feitos em outras universidades do Brasil, foi consenso entre os presentes à reunião que, em respeito à saúde ocular do paciente, o protocolo do Hospital Bettina deveria ser ampliado para atender às demais indicações das drogas em uso corrente na clínica oftalmológica brasileira.
10. Respalda a questão o fato de o Conselho Federal de Medicina ter, através de sua Câmara Técnica, enviado à ANVISA seu consentimento técnico implícito em correspondência em que solicita a aprovação do uso do AVASTIN.



11. Coube ao Exmo. Sr. Secretário de Saúde orientar que o Hospital Bettina enviasse correspondência solicitando a ampliação das indicações do protocolo o que foi comunicado na reunião aos Membros do TJE e do Ministério Público que, a seus níveis de responsabilidade, tomarão as medidas que forem possíveis e pertinentes para, em respeito primeiro à saúde ocular da população, resguardar as responsabilidades dos médicos, dos gestores da saúde pública - particularmente o Exmo. Sr. Secretário de Saúde - e, mesmo, do poder judiciário que, arbitrando na questão em resposta a reivindicações escritas endereçadas, por certo também poderá ter suas decisões questionadas.
12. Foi lembrado, na oportunidade, que os pacientes a quem o tratamento está indicado, constituem, em sua maioria, casos clínicos de prognósticos reservados, pelo que questionamentos judiciais poderão ser esperados diante de insucessos mesmo com o uso das medicações referenciadas.
13. Assim, solicitamos a V. Ex<sup>a</sup>. autorizar o emprego de substâncias antiangiogênicas para outras patologias retinianas, em particular para o emprego nos casos de retinopatias de diferentes etiologias. Mantém-se o critério de exames clínicos e de imagem prévios para estudo e documentação das lesões, bem como suas análises através de retinólogo do Serviço de Oftalmologia deste hospital.

Atenciosamente,

  
*Prof. Dr. Paulo Roberto Alves de Amorim*  
Diretor Geral - HUBFS  
UFPA

## Utilização *off label* do bevacizumabe (Avastin®) intraocular: viabilidade do fracionamento

STC - Setor de Suporte Técnico-científico Farmoterápica

**Autora: Janaina Rezende**

Em 2011, a Câmara Técnica de Oftalmologia do Conselho Federal de Medicina (CFM) encaminhou à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) parecer técnico solicitando autorização para o tratamento com bevacizumabe (Avastin®) para pacientes portadores de Degeneração Macular Relacionada à Idade (DMRI).<sup>(1)</sup>

Desde 2005, o bevacizumabe vem sendo utilizado no mundo inteiro para o tratamento da DMRI neovascular por via intravítrea.<sup>(2)</sup> Entretanto, a aplicação intraocular não está aprovada no Brasil e nem no exterior, caracterizando-se em um uso *off label* para tratamento da DMRI.<sup>(1,3)</sup> O bevacizumabe é aprovado no Brasil para tratamento de câncer colorretal metastático; câncer de pulmão de não-pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente; câncer de mama metastático ou localmente recorrente e câncer de células renais metastático e/ou avançado (ula do produto).

O aumento do interesse pela utilização do Avastin® para tratamento da DMRI deve-se ao preço mais acessível comparado aos outros medicamentos disponíveis no mercado nacional e internacional, que são aprovados para administração pela mesma via (Lucentis® e Macugen® para tratamento da DMRI).

A DMRI é uma doença ocular caracterizada pelo dano à mácula, que leva à perda progressiva da visão central.<sup>(4)</sup> Existem dois tipos de DMRI, a forma seca ou não exudativa e a forma úmida ou exudativa.<sup>(4)</sup> A forma seca ocorre em 79% dos casos, apresenta evolução lenta, sem nenhum tratamento cientificamente comprovado até o momento.<sup>(4)</sup> A forma úmida é caracterizada pelo crescimento de vasos sanguíneos imaturos, resultando na formação de uma membrana neovascular coroidal (MNVC). Esse processo é conhecido como neovascularização coroidal (NVC).<sup>(4)</sup> O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) está envolvido no desenvolvimento e progressão da NVC por induzir a formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese), aumentar a permeabilidade vascular e a resposta inflamatória.<sup>(4)</sup> O paciente pode manter a visão periférica, mas a habilidade para execução de atividades refinadas fica prejudicada.<sup>(4)</sup> A DMRI é a principal causa de cegueira em pacientes com mais de 50 anos em países desenvolvidos, e, embora cerca de 80% dos pacientes sejam acometidos pela forma não vascular, a neovascular úmida é responsável por quase 90% da perda grave de visão resultante da DMRI.<sup>(5)</sup>

O bevacizumabe (Avastin<sup>®</sup>) é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor de angiogênese, cujo mecanismo é bloquear o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).<sup>(4)</sup> Além do bevacizumabe, existem 2 outros anticorpos com o mesmo alvo de ação, todos de administração intravítrea e indicação terapêutica aprovada pela ANVISA: o pegaptanibe (Macugen<sup>®</sup> - Pfizer) e o ranibizumabe (Lucentis<sup>®</sup>, Novartis).<sup>(4)</sup>

O pegaptanibe foi o primeiro inibidor de angiogênese aprovado para o tratamento da DMRI pela ANVISA. O medicamento é comercializado em seringa preenchida com 0,3 mg, para administração a cada 6 semanas.<sup>(4)</sup> Apresenta especificidade de ligação à isoforma VEGF165, enquanto o bevacizumabe e ranibizumabe não são específicos, podendo bloquear qualquer isoforma.<sup>(6)</sup> Após tratamento com o pegaptanibe, verificou-se que os pacientes apresentaram risco reduzido de perda da acuidade visual e melhora da acuidade visual em menor grau quando comparado ao ranibizumabe, que além desta melhora, preveniu a perda de visão.<sup>(6)</sup>

O ranibizumabe (Lucentis<sup>®</sup>, Novartis) apresenta na formulação os excipientes polissorbato 20 e trealose diluídos em água para injetáveis para injeção intravítrea (bula do produto). O ranibizumabe foi desenvolvido pela empresa americana Genentech Inc. a partir da fragmentação do bevacizumabe, inclusive com o mesmo número de patente de molécula que o bevacizumabe, depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (PI98093879 de 03/04/1988), sendo registrado na ANVISA em setembro de 2007.<sup>(4)</sup> O ranibizumabe infiltra-se com maior facilidade devido ao menor peso molecular, atingindo maiores concentrações no espaço sub-retiniano e coroideano.<sup>(4)</sup> A dose usual de ranibizumabe é de 0,5 mg em um volume de 0,05 mL (bula do produto). No começo do tratamento, a aplicação é mensal, por três meses consecutivos, seguido por uma fase de manutenção em que os pacientes devem ser monitorados mensalmente quanto a sua acuidade visual.<sup>(4)</sup> Se o paciente apresentar uma perda de mais de 5 letras na acuidade visual (EDTRS ou uma linha equivalente Snellen), o ranibizumabe deve ser administrado novamente. O intervalo entre as duas doses não deve ser inferior a um mês.<sup>(4)</sup>

O Avastin<sup>®</sup> foi aprovado pelo FDA em 2004 para o tratamento de câncer colorretal e em 2005 surgiram os primeiros trabalhos sobre o uso *off label* intraocular para tratamento de DMRI.<sup>(7)</sup> O uso intraocular de bevacizumabe foi estudado inicialmente por Rosenfeld *et al.*<sup>(7)</sup> Na época, os pesquisadores compararam os resultados da infusão endovenosa de bevacizumabe ao ranibizumabe intravítreo em pacientes com DMRI, encontrando resultados semelhantes.<sup>(7,6)</sup> Como o custo do tratamento com o bevacizumabe não foi vantajoso financeiramente e as duas moléculas são similares, os pesquisadores publicaram 2 estudos em 2005 avaliando a utilização intraocular de bevacizumabe, com resultados favoráveis.<sup>(2,4)</sup> Desde então, foram feitos vários estudos clínicos, que apresentam, em sua grande maioria, resultados positivos sobre a segurança de utilização do Avastin<sup>®</sup> intraocular para tratamento de DMRI,<sup>(5)</sup> sem efeitos adversos graves.<sup>(7)</sup>

Questões econômicas são apresentadas na literatura sobre o uso *off label* do Avastin®. O Avastin® possui apresentação de 400 mg em 16 mL ou 100 mg em 4 mL (25 mg/mL), já reconstituído em água para injetáveis, apresentando pH em cerca de 6,2<sup>(8)</sup> com os excipientes trealose, polissorbato 20 e tampão fosfato na formulação para infusão intravenosa (dados de bula). A dose comumente utilizada para esta aplicação é de 1,25 mg (0,05 mL), mas 2,5 mg (0,1 mL) também pode ser usada em cada olho submetido ao procedimento.<sup>(9-12,8)</sup> Enquanto cada aplicação de Lucentis® nos EUA custa cerca de US\$ 2000,00, cada aplicação de Avastin® custa de US\$ 17-50,00, cerca de 40 vezes mais barata.<sup>(13)</sup>

Como o ranibizumabe, o bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe todas as isoformas de VEGF. Sendo uma molécula maior, o bevacizumabe (149 kDa) possui uma meia-vida de 17-21 dias, enquanto o ranibizumabe (48,39 kDa) apresenta meia-vida de 3 dias e, em função disto, foi sugerido por alguns pesquisadores que o bevacizumabe apresentaria maior probabilidade de indução de efeitos adversos.<sup>(7)</sup> Entretanto, esta teoria ainda não pode ser comprovada. O estudo clínico com maior número de pacientes realizado até o momento foi publicado em 2011 pelo The CATT (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*) Research Group, que avaliou 1200 pacientes, comparando os efeitos de uma dose de 1,25 mg de bevacizumabe com 0,5 mg de ranibizumabe administrados a cada 28 dias, com desfecho analisado após 1 ano de tratamento.<sup>(14)</sup> Não houve diferença significativa entre os grupos. Os pacientes apresentaram melhora de acuidade visual similar (ranibizumabe = ganho de 8,5±0,8 letras; bevacizumabe = ganho de 8,0 ±1,0 letras), com incidência de eventos adversos e hospitalizações semelhantes entre os grupos (ranibizumabe = 17,6%, bevacizumabe = 21,5%; hospitalizações: ranibizumabe = 19%, bevacizumabe = 24,1%).<sup>(14)</sup> Embora o estudo do CATT tenha chegado a resultados mais sólidos em relação à eficácia, o estudo foi insuficiente para identificar diferenças de ocorrência de efeitos adversos entre os tratamentos.<sup>(15)</sup> Estes resultados somados à experiência clínica divulgada na literatura, favorecem a utilização do bevacizumabe para DMRI.<sup>(15)</sup>

### **Estabilidade do Avastin® Fracionado**

Questões sobre a manutenção da estabilidade e esterilidade após fracionamento devem ser observadas. Em bula, é descrito que o Avastin deve permanecer em geladeira até o momento do uso, protegido da luz. Após diluição com NaCl a 0,9% para infusão endovenosa, o fabricante estabelece estabilidade de 24 h sob refrigeração de 2-8°C e de 1 ano de cada ampola sem abertura da embalagem a 2-8°C. Para utilização intravítrea, há alguns estudos na literatura sobre a estabilidade do medicamento após fracionamento. Há relatos em que o produto fracionado para uso *off label* é mantido em seringas até 14 dias em geladeira.<sup>(16)</sup> Outros estudos demonstram a manutenção da estabilidade e esterilidade do medicamento fracionado em seringa de até 6 meses sob refrigeração a 4°C.<sup>(3,8)</sup>

No Brasil, o fracionamento do Avastin<sup>®</sup> deve seguir as disposições referentes às Boas Práticas para Preparo de Dose Unitária e Unitarização de Dose de Medicamento, descritas na RDC nº 67/2007, que estabelece as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.<sup>(17,4)</sup> Um medicamento que seja fracionado deve ser utilizado dentro de 48 horas,<sup>(17)</sup> conforme descrito no item 9.5 do anexo IV:

"Ficam dispensadas dos testes de esterilidade e de endotoxinas bacterianas toda preparação estéril, obtida por reconstituição, transferência, incorporação ou fracionamento de especialidades farmacêuticas estéreis, com prazo de utilização de 48 horas e nos casos de administração prolongada (dispositivos de infusão portáteis), desde que a infusão inicie até 30 horas após o preparo, em serviços de saúde."

Desta forma, conforme legislação, a dose unitária do Avastin<sup>®</sup> (mantido sob refrigeração de 2-8°C, sem diluição) pode ser fracionada e dispensada com prazo de 48 h sem necessidade de testes de esterilidade e endotoxinas.<sup>(17)</sup> Após este período, além da necessidade de realização dos testes citados anteriormente, a RDC nº 67/2007 estabelece que o prazo de validade será de no máximo 25% do tempo remanescente, quando houver rompimento da embalagem primária do produto, caso não haja recomendação específica do fabricante, mantendo-se a segurança, qualidade e eficácia do medicamento, observando-se as boas práticas de manipulação, estocagem e transporte.<sup>(17,4)</sup>

Em 2011, o FDA divulgou um alerta sobre casos de contaminação após aplicação de Avastin<sup>®</sup> intraocular em clínicas oftalmológicas nos EUA.<sup>(18)</sup> Verificou-se que todos os pacientes receberam um aplicação de um mesmo lote do medicamento, que foi fracionado em uma mesma farmácia. Tal relato levanta a importância de todo o processo ocorra em condições que garantam a esterilidade do Avastin<sup>®</sup> fracionado, que deve ser feito com técnicas assépticas e de modo a não expor o paciente a riscos advindos de contaminação microbiológica, como infecções e cegueira.<sup>(19)</sup>

A utilização *off label* de um medicamento é responsabilidade do médico prescritor. Ao prescrever um medicamento com indicação não aprovada em bula, o médico assume a responsabilidade pelos possíveis riscos dessa conduta, sendo necessário o esclarecimento de tal situação ao paciente.<sup>(4)</sup> O ato de se prescrever um medicamento que foi aprovado após testes clínicos que comprovaram a sua eficácia e segurança por uma alternativa mais barata, mas que permitirá o acesso a um tratamento mais eficaz conforme evidências disponíveis em literatura para DMRI, constitui-se em um dilema ético e clínico, que deve ser debatido.<sup>(20)</sup>

#### Referências Bibliográficas:

1. Câmara Técnica de Oftalmologia do CFM defende regularização do uso de bevacizumabe no tratamento da AMD. *Jornal Oftalmológico Jota Zero*: pg.41, Setembro/Outubro, 2011.
2. Costa RA. Fármaco-modulação angiogênica em degeneração macular relacionada à idade: uma nova era de tratamento (para todos?). *Rev Bras Oftalmol*. 66(3): 210-6, 2007.
3. Chen YH *et al*. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther*. 25(1):65-9, 2009.
4. BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Inibidores da angiogênese para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade. Ano III, nº 6, dezembro de 2008. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2009\\_n6.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2009_n6.pdf). Acesso em: 10/01/2012.
5. Schmucker C *et al*. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* 95:308-317, 2011.
6. Van der Reis MI *et al*. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 31:1449-1469, 2011.
7. Zou L *et al*. Lasting Controversy on Ranibizumab and Bevacizumab. *Theranostics* 1:395-402, 2011.
8. Bakri SJ *et al*. Six-month stability of bevacizumab (Avastin) binding to vascular endothelial growth factor after withdrawal into a syringe and refrigeration or freezing. *Retina* 26(5):519-22, 2006.
9. Ferraz D, Bressanim G, Takahashi B, Pelayes D, Takahashi W. Three-monthly intravitreal bevacizumab injections for neovascular age-related macular degeneration: short-term visual acuity results. *Eur J Ophthalmol*.2010 Jul-Aug;20(4):340-4.
10. Modarreszadeh M *et al*. Two Different Doses of Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res* 3(2): 102-107, 2008.
11. Anijeet R, Hanson RJ, Bhagey J, Bates RA. National survey of the technique of intravitreal triamcinolone injection in the United Kingdom. *Eye* 21: 480-486, 2007.
12. Iqbal K, Baig J, Jamil AZ, Jamil H, Mirza K, Khan T. Visual results following intravitreal Bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. *J Coll Physicians Surg Pak*. 21(9):535-8, 2011.
13. Raftery J *et al*. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 91:1244-1246, 2007.
14. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 364(20): 1897-1908, 2011.
15. Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus Ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 364(20): 1966-67, 2011.
16. Horsley W. Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) in the management of neovascular age-related macular degeneration. Lead Pharmacist for NETAG, 2009. Disponível em: <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Bevacizumab-for-AMD-appraisal-superseded-version.pdf>. Acesso em: 09.12.2011.
17. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias e seus Anexos. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 out. 2007*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/e-legis>. Acesso em: 12.12.2011.
18. Alerta do FDA "FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections". Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270296.htm>. Acesso em: 12/01/2012.
19. Pollack A. Avastin Injections are reported to cause blindness. Disponível em: [www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html](http://www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html). Acesso em: 12/01/2012.
20. Schmucker C *et al*. Position paper: the need for head-to-head studies comparing Avastin versus Lucentis. *Survey of Ophthalmology* 54(6): 705-707, 2009.