

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS**  
**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS**  
**& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**NOTA TÉCNICA**

**NT 03/2015**

**Troca de profissional médico - Procedimento  
de injeção intravítrea**

**Change of physician - Intravitreal injection procedure**

**Cambio de professional médico - Procedimiento de inyección intravítrea**

**Belo Horizonte - MG**  
**Maio - 2015**

**Faculdade de Farmácia - UFMG**  
**Dep. de Farmácia Social**  
**[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



**UFMG**

2015. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccat.es.org.br>

*Elaboração:*

Marcus Vinicius Cardoso de Souza  
Médico Oftalmologista  
CCATES/UFMG

*Revisão Técnica*

Lívia Lovato Pires de Lemos  
Farmacêutica  
CCATES/UFMG

*Epígrafe: A alteração de profissional médico na condução de procedimento de aplicação de injeção intravítrea com medicação anti-angiogênica não deve propiciar danos aos pacientes se critérios técnicos, organizacionais, éticos e científicos forem seguidos de maneira estrita. Os riscos inerentes ao procedimento devem permanecer os mesmos, independentemente do médico assistente.*

*Epigraph: Changing medical professional conducting intravitreal injection of anti-angiogenic medication should not provide harm to patients if technical, organizational, ethical and scientific criteria are followed strictly. The risks inherent in the procedure should remain the same regardless of the attending physician.*

*Epígrafe: El cambio de médico en la conducción de procedimiento inyección intravítrea con medicamentos anti-angiogénico no debe proporcionar daño a los pacientes caso criterios de carácter técnico, organizativo, ético y científico se siguen estrictamente. Los riesgos inherentes en el procedimiento debe seguir siendo el mismo, independientemente del médico tratante.*

## **Situação – problema**

Trata-se de esclarecimento quanto à troca do profissional médico que iniciou o atendimento de aplicação intravítrea (procedimento oftalmológico) de anti-angiogênicos por outro que dará continuidade ao tratamento prévio, quanto a riscos ao paciente e ao seu tratamento.

Estabeleceu-se como base inicial para esse Parecer Técnico-Científico (PTC) 06/2012 do Centro Colaborador do SUS (CCATES) sobre eficácia e segurança de ranibizumabe e bevacizumabe para o tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade <sup>(1)</sup>.

## **Introdução e Contexto**

O tratamento farmacológico das doenças do vítreo e da retina é uma importante modalidade terapêutica em Oftalmologia, em especial, no tratamento de doenças retinianas como a degeneração macular relacionada à idade <sup>(2-4)</sup>. A indústria farmacêutica promoveu grande investimento nessa área, trazendo grandes avanços para o tratamento das doenças intraoculares. O olho oferece uma situação privilegiada para a farmacoterapia, pois é um órgão exposto de fácil acesso cirúrgico e tem uma farmacocinética relativamente bem estudada. A aplicação ocular do fármaco minimiza a sua absorção sistêmica, evitando-se assim as eventuais complicações associadas ao uso sistêmico. As diversas vias de acesso para a aplicação de agentes farmacológicos,

na terapia de doenças da retina, incluem a injeção justa-escleral, a inserção de implantes intra-oculares e a injeção intravítrea de drogas <sup>(5)</sup>. A injeção intravítrea é a técnica mais difundida, no momento, devido a sua menor complexidade e maior precisão em fornecer quantidades significativas de drogas aplicadas diretamente sobre o tecido retiniano. Algumas das desvantagens da injeção intravítrea são os riscos inerentes ao procedimento em si, incluindo o aumento da pressão intraocular, endoftalmite, a toxicidade ocular e retiniana do fármaco, e a curta meia-vida intra-ocular de muitas das drogas disponíveis para uso intravítreo <sup>(6, 7)</sup>.

A injeção intravítrea, portanto, permite uma maior efetividade no tratamento das doenças vitreoretinianas, uma vez que promove a ação direta e na concentração adequada do medicamento em seu alvo ocular. Dessa maneira, tem-se usado a injeção medicamentosa intravítrea nas doenças infecciosas, imunológicas e inflamatórias da coroide e retina (uveítes, retinites e endoftalmites) e em doenças angio-proliferativas, como diabetes e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) forma neovascular/exsudativa <sup>(6, 7)</sup>.

Especificamente para a situação-problema apresentada, trata-se de avaliar o procedimento de injeção intravítrea de anti-angiogênicos na DMRI/Diabetes, especificamente a administração de agentes anti-VEGF (anti fator de crescimento do endotélio vascular); anticorpos completos ou fragmentos de anticorpos que se ligam aos receptores VEGF inibindo sua ação de proliferação vascular.

A DMRI é uma das principais causas de cegueira no adulto e perda de visão grave em países industrializados, afetando principalmente pessoas acima de 50 anos. A idade avançada e o tabagismo são os principais fatores de risco. Existem duas variantes da doença: a forma “seca” (atrófica) e “úmida” (exsudativa). A forma seca é a mais comum (85% dos casos) e usualmente causa menor perda de acuidade visual. A forma exsudativa, uma retinopatia proliferativa (coroido-retinopatia neovascular), leva a uma perda visual mais rápida e grave, sendo responsável por 90% das perdas graves de acuidade visual na DMRI. A forma exsudativa possui com característica principal a formação de neovascularização coroidal, com crescimento anormal de novos vasos sanguíneos causando exudação subretiniana e intrarretiniana de fluido, sangue e lipídeos, culminando com a perda da visão central. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),

indutor da angiogênese, permeabilidade vascular e inflamação, tem sido relacionado com o desenvolvimento e a progressão da neovascularização coroidal <sup>(8,9)</sup>.

A retinopatia diabética também é uma das principais causas de perda de visão, atingindo principalmente pacientes entre 25 e 74 anos de idade. A perda visual pode ser secundária a edema macular, hemorragia decorrente de neovascularização ou glaucoma neovascular. Com a progressão da doença após 20 anos, cerca de 90% dos pacientes desenvolverão neovascularização retiniana ou do disco óptico. Possui progressão rápida, sendo importante o exame de rastreamento regular em pacientes com diabetes, uma vez que a instituição de tratamento pode melhorar os sintomas e impedir a progressão da doença. Pode ser classificada em duas formas: proliferativa e não proliferativa. A forma proliferativa é marcada pela presença de neovascularização do disco e retina, estes vasos apresentam permeabilidade vascular aumentada, causando hemorragia vítrea, proliferação fibrótica e conseqüente descolamento tracional da retina. Perdas permanentes de visão ocorrem pelo descolamento de retina, isquemia da mácula ou a combinação destes fatores. O edema macular pode ocorrer em qualquer estágio da retinopatia, ocorrendo em cerca de 30% destes após 20 anos de doença. A fisiopatologia envolve o aumento da permeabilidade vascular na área da mácula, podendo causar perda da visão central <sup>(10)</sup>.

Diante do conhecimento de como a forma úmida da doença se desenvolve e do avanço de métodos diagnósticos para seu reconhecimento, os medicamentos inibidores da angiogênese conhecidos como pegaptanibe (Macugen<sup>®</sup>), ranibizumabe (Lucentis<sup>®</sup>) e bevacizumabe (Avastin<sup>®</sup> - *off label*), aflibercepte (Eylia<sup>®</sup>) passaram a ser utilizados com objetivo de inibir o crescimento dos vasos sanguíneos impedindo, conseqüentemente, a perda da visão. A administração desses medicamentos segue protocolos e organogramas específicos, definidos por estudos complexos, e tais medicamentos são injetados no humor vítreo sob o procedimento denominado injeção intravítrea, promovendo uma ação direta na retina e na neovascularização e algumas formas de edema. Critérios de inclusão e exclusão de candidatos são bem definidos em protocolos a fim de minimizar riscos e terapêuticas infundadas.

Diversos estudos foram realizados a fim de definir classificações da DMRI, melhores opções terapêuticas, esquemas de tratamento, eficácia e efeitos colaterais, assim como complicações, dos

medicamentos intravítreos, especialmente os anti-VEGF <sup>(11)</sup>. Destacam-se os seguintes estudos, entre outros: MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the treatment of Neovascular AMD) <sup>(12)</sup>; ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD) <sup>(13)</sup>; PIER (A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration) <sup>(14)</sup>; SAILOR (Safety and Tolerability of Ranibizumab in Naive and Previously Treated Subjects With CNV Secondary to AMD) <sup>(15)</sup>; PrONTO (Prospective OCT Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intraocular Lucentis) <sup>(16)</sup>; e AREDS (Aged-Related Eye Disease Study Research Group) <sup>(17)</sup>.

### **Procedimento de aplicação intravítrea**

O esquema de tratamento para DMRI exsudativa e neovascularização retiniana através de injeção intravítrea de medicamento anti-VEGF inclui uma fase de indução, constituída de aplicações com intervalo de 4 a 6 semanas entre elas por meses, seguida de uma fase de manutenção, conforme resposta ou protocolo, por vezes em manutenção contínua por vários meses. A dose intravítrea a ser aplicada é variável de acordo com o fármaco utilizado e definida por padrões e estudos específicos, refletidos nas bulas de cada medicamento, assim como técnicas de aplicação, eventualmente com injeções específicas. Não é recomendada a aplicação nos dois olhos simultaneamente, mas com um intervalo de, pelo menos, duas semanas. A preparação da dose a ser administrada deve ser realizada em área controlada, como a destinada ao preparo de medicamentos injetáveis antineoplásicos. As questões sobre a manutenção da estabilidade e esterilidade do medicamento após fracionamento devem ser observadas e devem seguir as normas descritas na RDC nº 67/2007, que estabelece as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias <sup>(18)</sup>.

A administração do fármaco deve ser em ambiente estéril (uso de paramentação cirúrgica), seguindo o protocolo abaixo <sup>(19, 20)</sup>:

- 1) Documentação e diagnóstico preciso da doença (fundoscopia, angiografia fluorescente de retina, acuidade visual, tomografia de coerência óptica – OCT – dentre outros)

- 2) Programação pré-operatória, estratégias e consentimento informado.
- 3) Procedimento em bloco cirúrgico adequado com paramentação asséptica:
  - a. Instilação de colírio anestésico;
  - b. Instilação de colírio de iodo povidona 5% cinco minutos antes do procedimento;
  - c. Higienização da pele de toda a região periorbital, desde a inserção do couro cabeludo até o lábio superior ipsilateral;
  - d. Colocação de campo estéril;
  - e. Colocação de blefarostato;
  - f. Nova instilação de colírio anestésico;
  - g. Marcação do local de aplicação na região temporal inferior com distância de 4 mm do limbo em pacientes fálicos e de 3,5 mm em afálicos/pseudofálicos;
  - h. Deslocamento da conjuntiva com pinça ou cotonete;
  - i. Aplicação do medicamento no local e na dose indicados;
  - j. Retirada da agulha e compressão do local para evitar refluxo;
  - k. Instilação de colírio de antibiótico;
  - l. Retirada de blefarostato e campo estéril.
- 4) Orientações ao paciente.

A fase de indução compreende aplicações com intervalo de 4 a 6 semanas entre cada uma delas e avaliações intermediárias com análise de fundoscopia ocular sob midríase, acuidade visual corrigida e tomografia de coerência óptica retiniana/macular e, eventualmente angiografia fluorescente, de acordo com protocolos. A manutenção dependerá de fatores resultantes da melhora clínica esperada definida em protocolos específicos para cada medicação <sup>(21)</sup>.

As principais complicações das aplicações intravítreas são a presença de hiperemia local e reação de câmara transitória. Complicações significativas, como hemorragia vítrea, descolamento de retina, rotura do EPR e catarata, ficaram abaixo de 10% na maioria dos estudos. As taxas de endoftalmite também não atingiram 0,7% <sup>(21)</sup>. Em relação à endoftalmite como complicação, existe preocupação entre os oftalmologistas, pois a manipulação do medicamento (não utilizada nos ensaios clínicos) tem potencial de contaminação e redução da efetividade do mesmo. Apesar de poucos estudos avaliarem a esterilidade e estabilidade do medicamento após seu fracionamento,

estes demonstraram que, caso sejam seguidas normas adequadas, o bevacizumabe pode manter sua composição sem crescimento microbiológico por até 06 meses em refrigeração. Todas as complicações podem e devem ser tratadas pelo oftalmologista assistente e capaz, minimizando, assim, riscos e complicações para o paciente, sejam per ou pós-operatórios<sup>(19, 20, 22)</sup>.

Dessa maneira, uma vez especificados os parâmetros de diagnóstico e de segurança para procedimentos de injeção intravítrea, assim como protocolos específicos em bula para esquemas de tratamento com cada medicação e acompanhamento dos pacientes, o oftalmologista assistente, munido de sua notabilidade clínico/cirúrgica, especialmente aqueles com ampla experiência nas doenças de retina, terão aptidão para minimização dos riscos ao paciente, sem prejuízo ao mesmo.

Em tempo, é importante ressaltar que o procedimento de injeção intravítrea de medicamentos para tratamento de doenças oculares é um ato médico, específico do médico Oftalmologista. Em 2013, foi gerado o expediente-consulta 002.222/13 ao Conselho Regional de Medicina da Bahia que gerou o parecer no. 24/13 pela Conselheira Nedy Maria Neves acerca das condições técnicas da aplicação intravítrea de anti-angiogênicos. O parecer especifica a seguinte recomendação: “De acordo com a literatura, as injeções intravítreas devem ser realizadas em ambiente hospitalar e dentro de centro cirúrgico, com todas as condições para prevenção de infecção. Portanto, recomenda-se que as infusões intravítreas sejam realizadas em ambiente destinado a cirurgias intraoculares”. O mesmo parecer entende que o médico Oftalmologista é o especialista capaz de realizar tal procedimento. Áreas de atuação em Oftalmologia não são reconhecidas pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 1.845/08), como a subespecialização em Retina e Vítreo. No entanto, é altamente recomendável que o Oftalmologista que realizará os procedimentos tenham experiência comprovada em doenças retinianas e vítreas, a fim de garantir o melhor tratamento ao paciente, minimizar riscos e colateralidades e tratar eventuais complicações inerentes<sup>(23)</sup>.

### **Aspectos éticos**

Em relação ao esclarecimento quanto à troca do profissional médico que iniciou o atendimento de aplicação intravítrea por outro que dará continuidade ao tratamento prévio, a análise dessa

nota técnica deve levar em conta a avaliação quanto a aspectos éticos em tal procedimento, assim como o contexto em saúde pública.

A relação médico-paciente é a interação entre o profissional médico e seu paciente, baseada na confiança mútua, na ética clínica, na responsabilidade efetiva e na capacidade técnica do assistente. Assim, por ser uma interação que depende de análises e entendimentos objetivos e subjetivos, há nessa relação direitos e deveres inerentes a ambas as partes, sempre visando o bem do paciente com nenhuma ou mínimas complicações. A relação médico-paciente, portanto, depende dessa interação e suas ações regem-se, em seu caráter ético, pelo Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina brasileiro (CEM - CFM), no qual se baseará essa análise (24).

A decisão de término dos cuidados médicos ou troca de profissional assistente constitui uma prerrogativa livre que se define na quebra da relação médico-paciente por parte tanto do paciente quanto do médico, por diversos motivos intrínsecos à relação (necessidade de outras opiniões, prejuízo ao bom relacionamento, impossibilidade técnica do médico, impossibilidades clínicas do paciente, questões de força maior, entre outras). No entanto, a renúncia ao atendimento deve ser comunicada previamente, assegurando-se a continuidade dos cuidados sem prejuízos à saúde do paciente e fornecendo-se todas as informações necessárias ao médico que se suceder (CEM Capítulo V – Art. 36 – parágrafo 1º).

A troca médica também pode ocorrer em locais, estruturas ou ambientes relacionados à Medicina social, onde também são levados em conta fatores estatísticos, epidemiológicos e protocolares para a melhor adequação às estratégias de saúde pública governamentais ou não. No entanto, essa alteração deve se regimentar em critérios éticos estabelecidos, sempre visando à saúde do paciente.

O receio de troca de médico é a de ocasionar danos ao tratamento crônico do paciente. O CEM define que é vedado ao médico causar dano ao paciente, sendo sua responsabilidade sempre pessoal e não presumida (CEM Capítulo III – Artigo 1º). Portanto, para tal, ao acontecer troca de oftalmologista assistente, por decisão das partes ou por adequação à estratégias de saúde pública, em meio ao esquema contínuo de tratamento com injeções vítreas anti-angiogênicas, as

relações entre médico e paciente e entre o médico prévio e o médico predecessor devem se basear nos critérios éticos relacionados abaixo para benefício do paciente:

- 1) O médico deve usar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance a favor do paciente, sempre informando ao paciente ou a seu representante legal o prognóstico, riscos e objetivos do tratamento proposto (CEM Capítulo V – Art. 32 e 34).
- 2) O médico deve obter consentimento do paciente ou representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, tendo o paciente o direito de decidir livremente sobre sua pessoa ou seu bem-estar, ou limitá-lo (CEM Capítulo IV – Art. 22 e 24).
- 3) O médico anterior deve prestar, através de laudo completo, exames e prontuários autorizados pelo paciente, todas as informações pertinentes e necessárias ao novo médico assistente, assim como o padrão clínico terapêutico apresentado no tratamento, a fim de permitir condutas adequadas sem prejuízo ao paciente (CEM Capítulo VII – Art. 53, 54 e 55 e Capítulo X – Art. 86, 87 e 88).
- 4) O novo médico assistente deve respeitar o tratamento prévio do paciente determinado por outro médico, salvo em situação de indiscutível benefício para o paciente. (CEM-Capítulo VII – Art. 52).

Uma vez respeitados os critérios éticos acima, a troca de médico para continuidade de procedimento oftalmológico (injeção intravítrea) não deve propiciar danos ao paciente inerentes à essa troca, pois terá o oftalmologista assistente total condições de estabelecer uma nova relação médico-paciente para realizar o ato médico definido sem prejuízos ao paciente em tempo hábil. As diretrizes protocolares seguidas dentro de uma linha ética e técnica proporcionam o adequado benefício ao paciente, sem detrimento de seu tratamento.

### **Conclusão**

Mediante o exposto nesta nota técnica, observa-se que o procedimento médico de injeção intravítrea de medicamentos anti-angiogênicos (anti-VEGF) para doenças retinianas é eficaz e necessita de diversas aplicações protocolares para seu resultado efetivo e persistente. Portanto, expõe-se a dúvida de que se a troca de profissional médico que iniciou o tratamento por outro

possibilitaria algum dano ao paciente. Assim, de acordo com as análises ao longo desta nota, observa-se que não há prejuízo ao paciente pela simples troca de médico, seja por intenção do próprio paciente, do próprio médico ou na adequação de estratégias de saúde públicas ou no contexto de adequações em procedimentos do SUS.

Entretanto, é mister evidenciar que tal troca de profissional médico em meio à um tratamento crônico somente não prejudicará o paciente se os critérios abaixo foram cumpridos, eliminando riscos inerentes a esta troca, conforme explanado ao longo desta nota:

- ❖ **Critérios Técnicos:** o novo profissional médico deve ser Oftalmologista com experiência comprovada em doenças vítreo-retinianas e em injeções vítreas de anti-angiogênicos. Tal experiência garante o melhor tratamento ao paciente dentro dos protocolos e diretrizes estabelecidos na literatura médica, assim como melhor manejo de eventuais complicações inerentes ao procedimento.
- ❖ **Critérios Organizacionais:** o procedimento deve ser realizado em ambientes cirúrgicos que permitam proteção à manipulação da droga e assepsia em sua aplicação, evitando ou minimizando eventuais possíveis complicações.
- ❖ **Critérios Éticos:** Toda a transição entre as partes envolvidas, seja o paciente, o médico anterior e o novo médico assistente, deve ser regida pelo Código de Ética Médica. Portanto, o médico prévio deverá, sob autorização do paciente, fornecer ao novo médico todos os dados pertinentes ao tratamento, assim como estratégias protocolares, exame realizados e padrões da doença a fim de permitir uma manutenção da terapêutica sem prejuízos ao paciente.
- ❖ **Critérios Científicos:** O tratamento do paciente deve seguir protocolos específicos de tratamento com os medicamentos intra-vítreos, de acordo com o esquema previamente estabelecido, salvo em caso de benefícios claros para a melhora do quadro clínico em alteração avaliada pelo novo médico assistente.

Portanto, supridos os critérios técnico-científicos, organizacionais e éticos nas relações médico-paciente, não há riscos inerentes à simples troca de médicos durante o tratamento crônico de injeção para administração vítrea de medicamentos, uma vez que todos os procedimentos são

regidos por diretrizes já estabelecidas e seguidas. Vale ressaltar que os riscos inerentes ao procedimento em si devem permanecer os mesmos, independentemente da troca de médico assistente.

## Referências

1. SATURNINO, L. T. M.; SILVEIRA, M. R.; GUERRA JÚNIOR, A. A.; ACURCIO, F. A. PTC 06/2012 Eficácia e segurança de ranibizumabe e bevacizumabe no tratamento de Degeneração Macular Relacionada à Idade. Acessado em: 07/05/2015. Disponível em: [www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)
2. RODRIGUES, E. B.; ROSSI, E. M.; GRUMANN JÚNIOR, A.; MEYER, C. H.; HO, A. C. Tratamento da forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade com drogas antiangiogênicas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* v. 69, n. 5, p.: 756-65. 2006
3. OLIVEIRA NETO, H.; BORDON, A. F.; FARAH, M. E.; BREUER, M.; UNO, F. Estudo e classificação das membranas neovasculares subretinianas na degeneração macular relacionada à idade pela angiografia digital com indocianina verde. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* v. 61, n. 3, p.: 312-22. 1998
4. FARAH, M. E.; OSHIMA, A.; COSTA, R. A.; SALLUM, J. F. Degeneração macular relacionada à idade: modalidades terapêuticas. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* v. 64, n. 6, p.: 583-8. 2001
5. KURZ, D.; CIULLA, T. A. Novel approaches for retinal drug delivery. *Ophthalmology Clinics of North America* v. 15, n. 3, p.: 405-10. 2002
6. AIELLO, L. P.; BRUCKER, A. J.; CHANG, S.; CUNNINGHAM, E. T. JR; D'AMICO, D. J.; FLYNN, H. W. JR, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* v. 24, supl. 5, p.: S3-19. 2004
7. JAISSE, G. B.; SZURMAN, P.; BARTZ-SCHMIDT, K. U.; GERMAN RETINA SOCIETY; GERMAN SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY; GERMAN PROFESSIONAL ASSOCIATION OF OPHTHALMOLOGISTS. Recommendation for the implementation of intravitreal injections - statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monatsbl Augenheilkd* v. 222, n. 5, p.: 390-5. 2005
8. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. August 2008. Acessado em 12/05/2015. Disponível em: [www.nice.org.uk/TA155](http://www.nice.org.uk/TA155).
9. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Management of neovascular age-related macular degeneration: systematic drug class review e economic evaluation. HTA Issue 110; April 2008
10. PARRAVANO, M.; MENCHINI, F.; VIRGILI, G. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factors modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Systematic Reviews* v. 7, n. 4: CD007419. Oct 2009

11. GARCIA FILHO, C. A. A.; MARCONDES PENHA, F. M.; GARCIA, C. A. A.; Tratamento da DMRI exsudativa: revisão das drogas antiangiogênicas. Revista Brasileira de Oftalmologia v. 71, n. 1, p.:63-9. 2012
12. ROSENFELD, P. J.; BROWN, D. M.; HEIER, J. S.; BOYER, D. S.; KAISER, P. K.; CHUNG, C. Y. AND KIM, R. Y. for the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. The New England Journal of Medicine v. 355, p.: 1419-31. 2006
13. BROWN, D. M.; KAISER, P. K.; MICHELS, M.; SOUBRANE, G.; HEIER, J. S.; KIM, R. Y.; SY, J. P. AND SCHNEIDER, S. for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. The New England Journal of Medicine v. 355, p.: 1432-1444. 2006
14. REGILLOA, C. D.; BROWNB, D. M.; ABRAHAMC, P.; YUED, H.; IANCHULEVD, T.; SCHNEIDERD, S.; SHAMSD, N.; The PIER Study Group. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. American Journal of Ophthalmology v.145, p.: 239 –248. 2008
15. BOYER, D. S.; HEIER, J. S.; BROWN, D. M.; FRANCOM, S. F.; IANCHULEV, T.; RUBIO, R. G. A Phase IIIb Study to Evaluate the Safety of Ranibizumab in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology v. 117, n. 9, p.: 1860. 2010
16. FUNGB, A. E.; LALWANIA, G. A.; ROSENFELDA, P. J.; DUBOVYA, S. R.; MICHELSC, S.; FEUERA, W. J. PULIAFITOA, C. A.; DAVISA, J. L.; FLYNN JR, H. W.; ESQUIABROA, M. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. American Journal of Ophthalmology v. 143, p.: 566 –583. 2007
17. THE AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): Design Implications AREDS Report No. 1. Controlled Clinical Trials v. 20, n. 6, p.: 573–600. 1999
18. BRASIL. 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 Oficiniais 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>.
19. American Academy of Ophthalmology Hoskins Center for Quality Eye Care. Intravitreal Injections - 2015. Acessado em: 13/05/2015. Disponível em: <http://www.aao.org/clinical-statement/intravitreal-injections--november-2008>
20. BRASIL. Consulta Pública n.10, de 12 de setembro de 2012. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da degeneração macular relacionada com a idade (forma neovascular). Ministério da Saúde – Brasil

21. TOLENTINO, M. Systemic and Ocular safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. *Survey of Ophthalmology* v. 56, n. 2, p.: 95-113. 2011
22. YORSTON, D. Intravitreal injection technique. *Community Eye Health Journal* v. 27, n. 87, p.: 47. 2014
23. NEVES, N. M. B. C. Conselho Federal de Medicina. PARECER CREMEB Nº 24/13. As injeções intravítreas devem ser realizadas em ambiente cirúrgico para prevenção de infecção intraocular. Não há necessidade de subespecialização em retina para sua prática, visto que não há registro de área de atuação em oftalmologia pela CME. Acessado em: 12/05/2015. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/pareceres/crmba/pareceres/2013/24\\_2013.pdf](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/crmba/pareceres/2013/24_2013.pdf)
24. Código de Ética Médica - Conselho Federal de Medicina brasileiro (CEM - CFM). RESOLUÇÃO CFM Nº1931/2009 - Publicada no D.O.U. de 24 de setembro de 2009, Seção I, p. 90 - Retificação publicada no D.O.U. de 13 de outubro de 2009, Seção I, p.173