



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

ALANA FERREIRA GOMES DIAS

**AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA
POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS**

FORTALEZA

2025

ALANA FERREIRA GOMES DIAS

AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA
POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional.

Orientador: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Coorientador: Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D53a Dias, Alana Ferreira Gomes.
Avaliação da vascularização retiniana por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica em usuárias de contraceptivos orais / Alana Ferreira Gomes Dias. – 2025.
85 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes.

Coorientação: Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru.

1. contraceptivos hormonais orais. 2. vasculatura retiniana. 3. coroide. 4. angiografia. 5. tomografia por coerência óptica. I. Título.

CDD 610

ALANA FERREIRA GOMES DIAS

AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA
POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE
CONTRACEPTIVOS ORAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do título de Doutor em Medicina Translacional.

Aprovada em: 06/11/2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Juliana de Lucena Martins Ferreira
Universidade de Fortaleza (UNIFOR) e Centro Universitário Christus (Unichristus)

Profa. Dra. Maria Sônia Felício Magalhães
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Edísio da Silva Tavares Neto
Centro Universitário INTA (UNINTA)

Prof. Dr. Demétrius Fernandes do Nascimento
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru
Coorientador - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Orientadora - Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais Ana Maria e Ricardo (*in memoriam*).

Ao meu esposo Márcio.

Aos meus filhos Henrique e Mariana.

Aos meus irmãos Ricardo e Lília.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes, por sua orientação precisa, paciência e apoio ao longo desta jornada. Sua expertise foi fundamental para o sucesso deste trabalho.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru, por suas valiosas contribuições, críticas construtivas e pelo tempo e esforço dedicados a esta pesquisa. Sua assistência foi extremamente valiosa e fez toda a diferença.

À Dra. Fátima Dias (tia Fafá), por seu apoio nas fases iniciais do projeto. Sua confiança em meu potencial foi uma grande fonte de motivação.

À Dra. Tatielle Gonçalves e à Dra. Lívia Rios, por sua ajuda no encaminhamento de pacientes para o estudo. Sem a sua colaboração, este projeto não teria sido possível.

À Gabriela e Stefany, secretárias da Clínica Dr. José Nilson, por toda a ajuda na recepção das pacientes e auxílio no momento dos exames.

Às Ludilene e Fábia, secretárias da pós-graduação da Medicina Translacional, por sua disponibilidade e auxílio nas etapas administrativas.

Às pacientes que participaram deste estudo, por sua disposição em contribuir com a pesquisa. Sua colaboração foi essencial para o desenvolvimento desta tese

“Mesmo quando a visão parece turva, é a fé que nos guia com clareza.”

RESUMO

AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS ORAIS. Alana Ferreira Gomes Dias. Orientador: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2025.

Embora amplamente utilizados, os efeitos dos contraceptivos hormonais sobre a microvasculatura retiniana permanecem pouco esclarecidos. A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) surge como ferramenta promissora para investigação dessas alterações de forma não invasiva. O objetivo deste estudo foi avaliar a vasculatura retiniana superficial e profunda por meio da OCTA. Medir a espessura da mácula e coroide pela tomografia de coerência óptica (OCT) em usuárias de contraceptivos orais combinados (COC) e de contraceptivos orais somente de progestágenos (COP). Comparar as medidas entre essas mulheres e entre mulheres que nunca utilizaram contraceptivos hormonais. Avaliar a influência do tempo de uso nos mesmos parâmetros. Para tal, realizou-se estudo transversal envolvendo 180 mulheres saudáveis e sem patologias clínicas ou oftalmológicas, com idade de 18 a 40 anos, divididas em 3 grupos igualmente divididos: mulheres que utilizavam COC, COP e mulheres que nunca utilizaram contraceptivos (controle). Foram avaliados os parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) e a densidade vascular nos plexos vasculares superficial e profundo por meio da OCTA em um campo de 3 x 3 mm. Realizou-se ainda a medida da espessura da mácula e coroide utilizando-se o OCT. Utilizaram-se as medidas de um único olho por participante, escolhido aleatoriamente. Os 3 grupos foram comparados por meio de análise de variância (ANOVA) e complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey para as variáveis que tinham distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando as variáveis não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunnet. Utilizou-se o nível de significância de 5% para todos os testes. Observou-se que a média de idade foi de $26,78 \pm 8,40$, $35,07 \pm 5,23$ e $30,13 \pm 6,51$ anos nos grupos controle, COP e COC, respectivamente ($P < 0,0001$). O índice de massa corporal foi de $23,88 \pm 4,62$, $27,74 \pm 5,44$ e $25,52 \pm 3,65$ kg/m² nos grupos controle, COP e COC, respectivamente ($P < 0,0001$). Ao se avaliarem os parâmetros da ZAF, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ao se comparar a densidade vascular no plexo capilar superficial e profundo nas regiões foveal e parafoveal, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Avaliando-se a espessura da mácula nas regiões foveal, parafoveal e perifoveal, observou-se que as pacientes do grupo de COC apresentaram espessura média menor na região parafoveal inferior quando comparada aos outros grupos ($P = 0,034$). Quando comparada a medida da coroide, o grupo COC apresentou espessura significativamente menor que o grupo de COP ($P = 0,04$), mas não diferiu do grupo controle. Dessa forma, pode-se concluir que uso de contraceptivos orais combinados ou somente de progestágenos não alterou significativamente os parâmetros da ZAF nem a densidade vascular dos plexos superficial e profundo. Usuárias de COC apresentaram menor espessura macular na região parafoveal inferior em comparação às usuárias de COP e ao controle. Esses achados ressaltam o potencial da OCTA como ferramenta promissora na investigação de alterações microvasculares retinianas associadas ao uso de hormônios, com possíveis implicações para o acompanhamento oftalmológico de usuárias de contraceptivos.

Palavras-chave: contraceptivos hormonais orais; vasculatura retiniana; coroide; angiografia; tomografia por coerência óptica.

ABSTRACT

EVALUATION OF RETINAL VASCULARIZATION USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN USERS OF ORAL CONTRACEPTIVES. Alana Ferreira Gomes Dias. Supervisor: Prof. Dr. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Doctoral Thesis. Postgraduate Program in Translational Medicine. Center for Drug Research and Development, Faculty of Medicine, UFC. Fortaleza, 2025.

Retinal vascular changes related to hormonal contraceptive use are still poorly understood. Optical coherence tomography angiography (OCTA) enables a noninvasive and detailed assessment of the retinal microvasculature. The aim of this study was to evaluate the superficial and deep retinal vasculature using OCTA. To measure macular and choroidal thickness using optical coherence tomography (OCT) in women taking combined oral contraceptives (COC) and progestogen-only contraceptives (POC). To compare measurements between these women and women who had never used hormonal contraceptives. To evaluate the influence of duration of use on the same parameters. To this end, a cross-sectional study was carried out in 180 healthy women without clinical or ophthalmologic pathologies, aged between 18 and 40 years, divided into three equal groups: women using COC, POC, and women who had never used contraceptives (control). Foveal avascular zone (FAZ) parameters and superficial and deep plexus vascular densities were assessed using OCTA in a 3 x 3 mm field. Macular and choroidal thickness were also measured using OCT. For statistical tests, measurements were obtained from a single randomly selected eye per participant. The three groups were compared using analysis of variance (ANOVA) and Tukey's multiple comparison test for variables with normal distribution assessed by the Shapiro-Wilk test. When variables were not normally distributed, the Kruskal-Wallis test was used, supplemented by Dunnett's multiple comparison test. A 5% significance level was used for all the tests. It was observed that the average age was 26.78 ± 8.40 , 35.07 ± 5.23 , and 30.13 ± 6.51 years in the control, POC, and COC groups, respectively ($P < 0.0001$). Body mass index was 23.88 ± 4.62 , 27.74 ± 5.44 , and 25.52 ± 3.65 kg/m² in the control, POC, and COC groups, respectively ($P < 0.0001$). No statistically significant differences were observed between the groups when evaluating FAZ parameters. When comparing vascular density in the superficial and deep vascular plexuses in the foveal and parafoveal regions, there was no statistically significant difference between the groups. When evaluating macular thickness in the foveal, parafoveal, and perifoveal regions, it was observed that patients in the COC group had a lower average thickness in the inferior parafoveal region than those in the other groups ($P = 0.034$). When comparing the vascular density in the superficial and deep vascular plexuses in the foveal and parafoveal regions, there was no statistically significant difference between the groups. When evaluating macular thickness in the foveal, parafoveal, and perifoveal regions, patients in the COC group had a lower mean thickness in the inferior parafoveal region than those in the other groups ($P = 0.034$). When comparing the choroidal measurements, the COC group had a significantly lower thickness than the POC group ($P = 0.04$) but did not differ from the control group. Thus, it can be concluded that the use of COC or POC did not significantly alter the FAZ parameters or the vascular density of the superficial and deep plexuses. Women taking COC had thinner macular thickness in the inferior parafoveal region compared to POC and control groups. These findings highlight the potential of OCTA as a promising tool for investigating retinal microvascular changes associated with hormonal contraceptive use, with possible implications for ophthalmologic monitoring.

Keywords: hormonal oral contraceptives; retinal vasculature; choroid; angiography; optical coherence tomography.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Camadas da retina no corte transversal da fóvea	21
Figura 2 – Anatomia da mácula.....	23
Figura 3 – Imagem da mácula pelo OCT	24
Figura 4 – OCTA de retina normal (campo de 3 x 3 mm). Plexo capilar superficial (a), plexo capilar profundo (b) e coriocapilar (c). Em (a) e (b) visualiza-se a zona avascular foveal.....	26
Figura 5 – Localização dos diferentes planos de segmentação da OCTA em <i>B-Scan</i> (a). Plexo capilar superficial (b) corresponde à área da membrana limitante interna à borda externa da camada plexiforme interna. O plexo capilar profundo (c) corresponde a uma área da camada plexiforme interna. A retina externa (d) é uma área avascular da camada nuclear externa ao epitélio pigmentar da retina, e a segmentação de coriocapilar (e).....	26
Figura 6 – Imagem da OCT de mácula demonstrando a medida da espessura da coroide (seta branca); e das regiões foveal, parafoveal e perifoveal, estas divididas em quadrantes superior, interior, nasal e temporal (seta vermelha)	45
Figura 7 – Imagem de OCTA de mácula no corte 3 x 3 mm, demonstrando os plexos vasculares superficial e profundo, externo e coriocapilar. No plexo superficial, estão demonstradas as medidas da ZAF (área, perímetro e circularidade).....	45
Figura 8 – Ampliação da imagem do plexo capilar superficial, demonstrando as medidas da ZAF (área, perímetro e circularidade)	46
Figura 9 – Desenho esquemático ilustrando as áreas da mácula (fóvea e parafóvea) onde foram calculadas a densidade vascular nos plexos superficial e profundo. Representação do olho direito. No olho esquerdo, invertem-se os setores nasal e temporal.	46
Figura 10 – Desenho esquemático ilustrando o <i>scan</i> 3 x 3 mm. As regiões onde foram medidas as densidades vasculares estão representadas em cinza. a: total; b: metade superior; c: metade inferior; d: fóvea e parafóvea (<i>full</i>), e: fóvea (central), f: parafóvea (<i>inner</i>)	47

Figura 11 – Imagem de OCTA de mácula demonstrando a medida da densidade vascular no plexo profundo. As medidas da fóvea e dos quadrantes da parafóvea estão demonstrados na imagem assinalada com a seta vermelha. Os outros parâmetros são mostrados na tabela assinalada pela seta preta47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características das participantes do estudo	50
Tabela 2 – Composição dos contraceptivos orais combinados utilizados pelas pacientes do estudo	51
Tabela 3 – Composição dos contraceptivos de progestágenos utilizados pelas pacientes do estudo	51
Tabela 4 – Achados do exame oftalmológico.....	53
Tabela 5 – Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA)	53
Tabela 6 – Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm.....	54
Tabela 7 – Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm.....	55
Tabela 8 – Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT)	56
Tabela 9 – Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificados conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos)	57
Tabela 10 – Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm	58
Tabela 11 – Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como	

	ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm	59
Tabela 12	– Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos)	60
Tabela 13	– Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos)	61
Tabela 14	– Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm	62
Tabela 15	– Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm	62
Tabela 16	– Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT), nas mulheres não usuárias de	

contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos)64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Angiografia fluoresceínica
AIV	Angiografia por indocianina verde
AMN	<i>Acute macular neuroretinopathy</i>
AV	Acuidade visual
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i>
CC	Coriocapilar
CCG	Camada de células ganglionares
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CFN	Camada de fibras nervosas
CNE	Camada nuclear externa
CNI	Camada nuclear interna
COC	Contraceptivos orais combinados
COH	Contraceptivos orais hormonais
COP	Contraceptivos orais somente de progestágeno
CPE	Camada plexiforme externa
CPI	Camada plexiforme interna
D	Dioptrias
DMRI	Degeneração macular relacionada à idade
DV	Densidade Vascular
EPR	Epitélio pigmentado da retina
ETDRS	<i>Early treatment diabetic retinopathy study</i>
IMC	Índice de massa corporal
MLE	Membrana limitante externa
MLI	Membrana limitante interna
OACR	Oclusão da artéria central da retina
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>
OCTA	<i>Optical coherence tomography angiography</i>
OVCR	Oclusão da veia central da retina
PAMM	<i>Paracentral Acute Middle Maculopathy</i>
PIO	Pressão intraocular
PCP	Plexo capilar profundo

PCS	Plexo capilar superficial
SD-OCT	<i>Spectral domain optical coherence tomography</i>
SE	Segmentos externos
SI	Segmentos internos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
ZAF	Zona avascular foveal
ZE	Zona elipsoide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Anatomia e fisiologia da retina.....	21
1.2	Tomografia de coerência óptica (OCT)	24
1.3	Angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA)	25
1.4	Doenças vasculares da retina	27
1.5	A OCTA nas doenças vasculares da retina	29
1.6	Contraceptivos hormonais	31
1.7	Contraceptivos hormonais e doenças oculares	32
1.8	Justificativa	34
2	OBJETIVOS	37
2.1	Objetivo geral	37
2.2	Objetivos específicos.....	37
3	MÉTODOS	38
3.1	Caracterização do estudo.....	38
3.2	Considerações éticas	38
3.3	Local do estudo	39
3.4	Participantes do estudo	39
3.4.1	População e amostra	39
3.4.2	Critérios de inclusão	40
3.4.3	Critérios de exclusão	40
3.5	Delineamento do estudo.....	41
3.5.1	Definição de grupos	41
3.5.2	Cálculo do tamanho da amostra	41
3.6	Procedimentos realizados no estudo.....	42
3.6.1	Procedimentos oftalmológicos	42
3.6.2	Tomografia de coerência óptica (OCT) e Angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA).....	42
3.6.3	Variáveis oftalmológicas	44
3.6.4	Procedimentos para medida dos parâmetros da OCT e OCTA.....	44
3.7	Desfechos avaliados	48
3.7.1	Desfechos primários	48
3.7.2	Desfechos secundários.....	48

3.8	Análise estatística.....	48
4	RESULTADOS.....	50
4.1	Características da população estudada	50
4.2	Tipos de contraceptivos.....	51
4.3	Dados do exame oftalmológico	52
4.4	Parâmetros da OCTA	53
4.5	Parâmetros da OCT	55
4.6	Influência do tempo de uso dos COC nos parâmetros da OCTA e OCT ...	56
4.7	Influência do tempo de uso dos COP nos parâmetros da OCTA e OCT ...	60
5	DISCUSSÃO.....	65
5.1	Considerações finais	70
6	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICE A — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	78
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	80
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	82

1 INTRODUÇÃO

Contraceptivos orais oferecem regulação de fertilidade segura, eficaz e reversível. Desde a aprovação do primeiro contraceptivo oral na década de 1960, este método tem sido a prescrição mais utilizada no planejamento familiar (SITRUK-WARE, 2016).

Os contraceptivos hormonais podem ser classificados em formulações combinadas, compostas por um estrógeno associado a um progestágeno, ou em formulações contendo apenas progestágeno. Essas formulações são disponibilizadas em diferentes apresentações farmacêuticas, com variadas concentrações hormonais, e adaptadas a distintas vias de administração, como oral, intramuscular, transdérmica, subdérmica (implantes), vaginal ou intrauterina. O mecanismo de ação principal envolve a inibição da ovulação, além da indução de alterações no endométrio e nas tubas uterinas, dificultando a fecundação (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Contraceptivos hormonais e não hormonais foram inicialmente desenvolvidos para prevenir gravidez não planejada. No entanto, desde que o primeiro contraceptivo oral combinado (COC) foi introduzido nos EUA e na Europa, muitos estudos demonstraram que o uso desse tipo de contracepção pode ter consideráveis benefícios não contraceptivos. As áreas de pesquisa mais importantes têm sido a ligação entre o uso de COC e a redução do risco de cânceres ginecológicos, no tratamento de sangramento menstrual irregular e intenso e dismenorreia (BAHAMONDES; BAHAMONDES; SHULMAN, 2015).

Pela existência de receptores de estrogênio e progesterona em todas as camadas constituintes dos vasos sanguíneos, os efeitos dos hormônios sexuais femininos contidos nos contraceptivos sobre o sistema cardiovascular têm sido tema de interesse científico (RIBEIRO *et al.*, 2018). As preocupações com seus efeitos adversos cardiovasculares levaram a modificações da composição dos contraceptivos com o objetivo de diminuir o risco de tromboembolismo venoso (TEV) e eventos cardiovasculares, que, embora raros na população jovem exposta a esses agentes, ainda são fonte de preocupação na saúde pública (SITRUK-WARE, 2016).

Desde o início de sua utilização, os COC foram associados a diversas patologias oculares, entretanto, análises sugerem que a única alteração

estatisticamente significativa é o aumento de 2 vezes no risco de lesões vasculares na retina (VESSEY *et al.*, 1998). Além disso, encontram-se publicados diversos relatos de casos que demonstram doenças vasculares retinianas (oclusão de veia central da retina, oclusão transitória de artéria retiniana e trombose do seio venoso cerebral com manifestações oftalmológicas) em pacientes que utilizavam COC.

Mais recentemente, foi sugerido que o uso de COC pode ocasionar mudanças significantes na espessura da retina e da coroide após o período de 1 ano de uso e que mulheres que utilizam COC por longos períodos podem desenvolver problemas oculares. Nesses casos, a tomografia de coerência óptica (OCT) poderia ser utilizada para seguimento (SHAABAN; BADRAN, 2019).

Dado que muitas doenças oculares estão associadas a anormalidades vasculares, e que em várias condições estas alterações podem ser o primeiro sinal de um processo da doença, os métodos para estudar a vasculatura ocular são de grande valor na prática clínica, bem como em nível experimental (KHAN *et al.*, 2017).

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) é um método de imagem não invasivo capaz de fornecer uma visualização da microvasculatura retiniana superior à angiografia fluoresceínica (AF). Além disso, como não utiliza contraste endovenoso, oferece menos riscos aos pacientes. A OCTA é capaz de obter imagens da rede capilar superficial e profunda da retina (SPAIDE; KLANCNIK; COONEY, 2015).

De forma mais recente, quando comparada a outros métodos diagnósticos em oftalmologia, a OCTA tem auxiliado na avaliação da microvasculatura retiniana e da zona avascular foveal (ZAF) (SAMARA *et al.*, 2015). A ZAF é uma área sem capilares na mácula central, que está mais próxima da região com maior densidade de fotorreceptores e, conseqüentemente, de maior consumo de oxigênio (YU; CRINGLE; SU, 2005). Alterações da área da ZAF podem estar associadas com a função visual, por isso tem um importância tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento de várias doenças retinianas (HIRANO *et al.*, 2017).

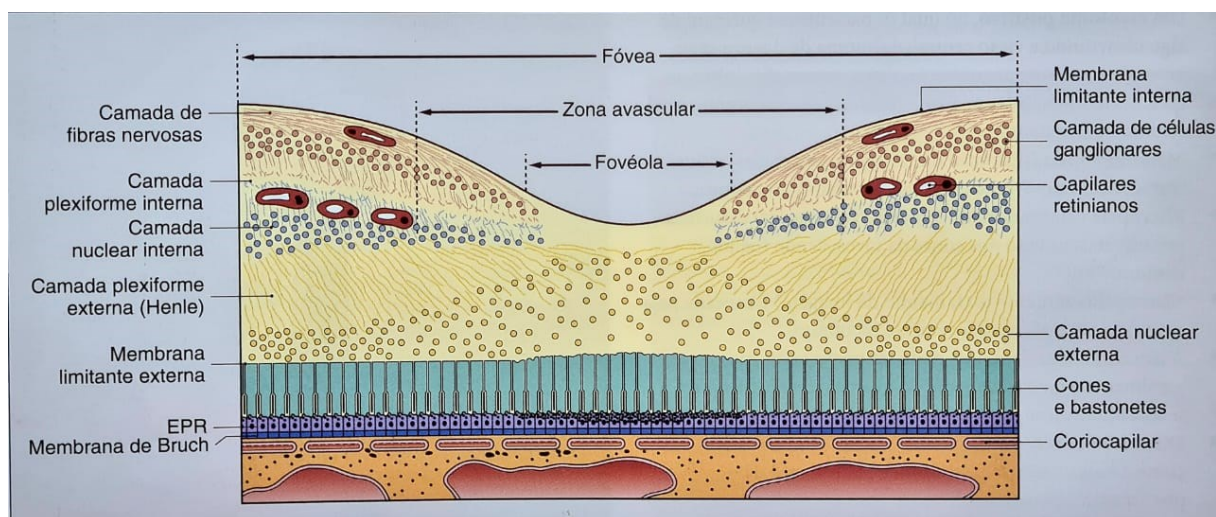
Recentemente, estudos demonstraram alterações na vascularização retiniana em mulheres que utilizavam um tipo específico de COC (ICOZ; GURTURK-ICOZ; KOLSUZ-KOLDAMCA, 2023; ICOZ; YUZBASIOGLU, 2023). Apesar de muitos trabalhos já publicados, são necessárias novas pesquisas na área, visando

aprimorar ainda mais a aplicação e interpretação da OCTA em diversas patologias vasculares retinianas, especialmente em casos de pacientes em uso de medicações contínuas, como mulheres que utilizam contraceptivos hormonais.

1.1 Anatomia e fisiologia da retina

A retina apresenta várias camadas com diferentes funções e tipos celulares. A retina neurosensorial constitui a túnica nervosa, a mais interna do globo ocular. Estende-se desde a cabeça do nervo óptico até a *ora serrata*, onde apresenta continuidade com o epitélio não pigmentado da *pars plana*. São nove as camadas da retina sensorial (Figura 1): fotorreceptores, membrana limitante externa (MLE), camada nuclear externa (CNE), camada plexiforme externa (CPE), camada nuclear interna (CNI), camada plexiforme interna (CPI), camada de células ganglionares, camada de fibras nervosas, membrana limitante interna (MLI) (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

Figura 1 – Camadas da retina no corte transversal da fóvea



Fonte: BOWLING, 2016

Os fotorreceptores encontram-se ligados à porção apical do epitélio pigmentado da retina (EPR), tanto anatômica como metabolicamente. Dividem-se em segmentos internos e externos. Os segmentos internos apresentam um segmento denominado mioide e o elipsoide. Em exames de OCT, uma linha unindo os elipsoides oriundos de diferentes fotorreceptores dá origem à zona elipsoide (ZE),

traduzida como uma linha hiperrefletiva contínua, cuja integridade representa a manutenção da funcionalidade dos fotorreceptores (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

A MLE é formada por plexos juncionais das células de Müller. Encontra-se anteriormente à junção dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores. A MLE separa o segmento interno dos fotorreceptores da CNE. Na CNE encontram-se os núcleos dos fotorreceptores (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

A CPE é formada pela sinapse entre os axônios dos fotorreceptores e os dendritos das células bipolares. A CNI é constituída pelos núcleos das células bipolares, horizontais, amácrinas e células de Müller. As células bipolares constituem o segundo neurônio das vias ópticas. As células encontradas nesta camada são as principais células gliais retinianas. A CPI é formada pelas sinapses entre os axônios das células bipolares e os dendritos das células ganglionares. A camada de células ganglionares contém os corpos celulares das células ganglionares, que constituem o terceiro neurônio das vias ópticas. A camada de fibras nervosas é formada pelos axônios das células ganglionares e suas fibras convergem para formar o nervo óptico. A MLI é a camada mais interna da retina, constituída de prolongamentos das células de Müller (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

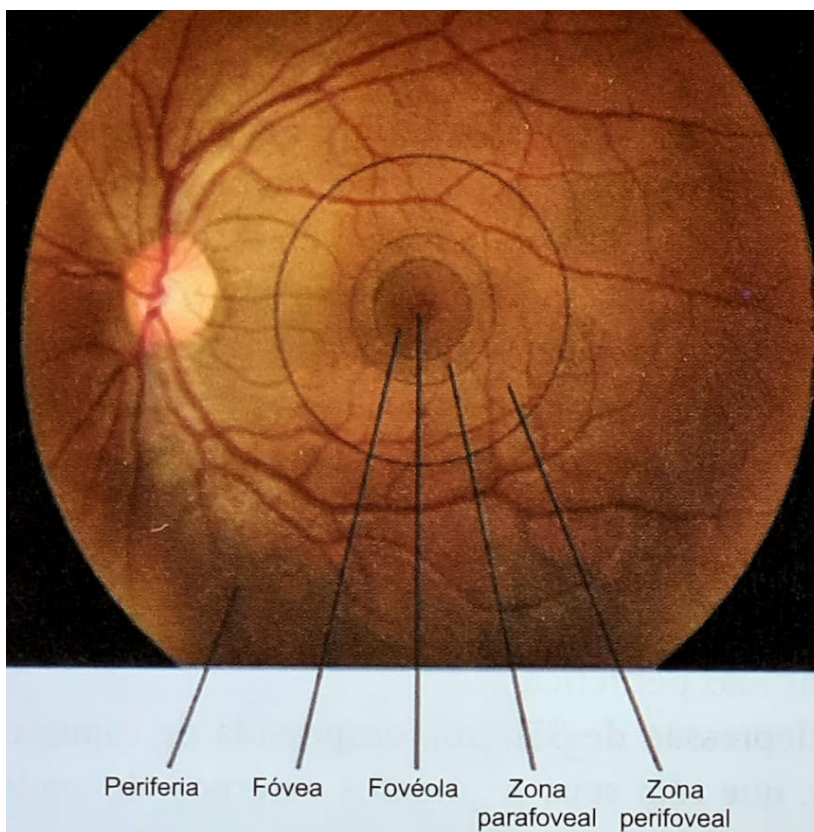
A mácula também é denominada de polo posterior. Histologicamente é definida como uma área que apresenta duas ou mais camadas de células ganglionares, medindo aproximadamente 5,5 mm de diâmetro. A fóvea é a escavação central da mácula, ocupa 1,5 mm de diâmetro e é responsável pela visão em alta definição de cores e formas. No centro da fóvea está a foveola, uma depressão de 350 μm , desprovida de capilares. O centro da foveola é denominado umbo. Os pigmentos encontrados na mácula são xantofila, luteína e zeaxantina com ação antioxidante e com função de proteção dos fotorreceptores contra o efeito adverso das reações fotoquímicas e foto-oxidativas (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

A zona parafoveal é um anel de retina de 0,5 mm de largura que circunda a fóvea e a zona perifoveal forma um anel de 1,5 mm de largura que circunda a zona parafoveal e determina os limites da mácula (Figura 2).

A retina interna que se estende até a porção interna da CNI é irrigada pela circulação retiniana e a retina externa que abrange as camadas desde o EPR

até a porção externa da CNI é suprida pela coroide. A artéria central da retina, que é um ramo da artéria oftálmica, penetra no nervo óptico e emerge através da cabeça do nervo óptico para o interior do globo ocular, onde se ramifica por dicotomização. A veia central da retina sai do nervo óptico, drena para o seio cavernoso ou une-se à veia oftálmica (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

Figura 2 – Anatomia da mácula



Fonte: AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016

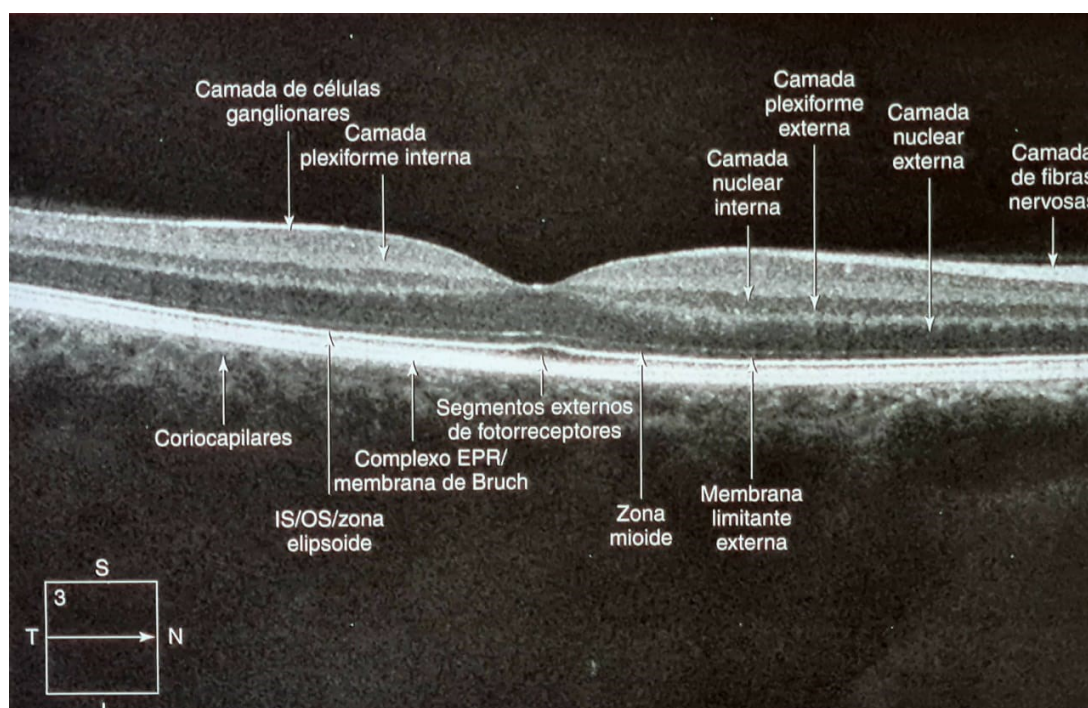
O EPR é localizado entre a membrana de Bruch e a retina neurosensorial. São vitais à manutenção metabólica dos cones e bastonetes, formando com estes uma unidade funcional. Portanto, danos causados ao EPR poderão afetar os fotorreceptores e, conseqüentemente, a função visual. A membrana de Bruch é localizada entre o EPR e a coriocapilar que é a camada mais interna da coroide, tecido ricamente vascularizado, situado entre a membrana de Bruch e a esclera (AVILA; LAVINSKY; MOREIRA JUNIOR, 2016).

1.2 Tomografia de coerência óptica (OCT)

A OCT permite a realização de cortes transversais na retina, gerando imagens tomográficas de alta resolução e com alto grau de reprodutibilidade, capazes de avaliar a retina em perfil com resolução microscópica (Figura 3).

É uma modalidade diagnóstica que fornece imagens tomográficas longitudinais, em escala micrón, das estruturas retinianas. Baseia-se no princípio da interferometria de baixa coerência, onde um feixe de luz gerado por uma fonte diodo é projetado axialmente ao paciente, permitindo a análise da área estudada. O procedimento é não invasivo, confortável, seguro, indolor, e pode ser repetido sempre que necessário. Não há contato com os olhos do paciente e nem a necessidade do uso de contraste, possibilitando o estudo histológico *in vivo* da retina e da coroide. A OCT causou impacto em nossa compreensão da patogênese bem como no diagnóstico clínico e manejo de várias doenças (CHEN; WANG, 2017)

Figura 3 – Imagem da mácula pela OCT



Fonte: GOLDMAN; WAHEED; DUKER, 2019

1.3 Angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA)

A OCTA é uma modalidade de imagem nova e não invasiva que emprega contraste de movimento extraído de imagens OCT de alta velocidade para produzir imagens de alta resolução da vasculatura da retina e da coroide sem a injeção de contraste. A OCTA não precisa de nenhum contraste endovenoso, por isso pode ser repetido e reproduzido de forma eficiente sem qualquer risco considerável de eventos adversos (CHOW; DE OLIVEIRA, 2018).

A OCTA adquire dados volumétricos e exhibe cada plexo capilar individual separadamente como angiogramas. O campo de varredura varia de 2 x 2 mm a 12 x 12 mm; no entanto, a qualidade de varredura diminui com campos de visão maiores. Atualmente, os exames de 3 x 3 mm parecem ter uma resolução equivalente ou melhor dos vasos sanguíneos do que os métodos disponíveis da AF e angiografia por indocianina verde (AIV) (CHOW; DE OLIVEIRA, 2018).

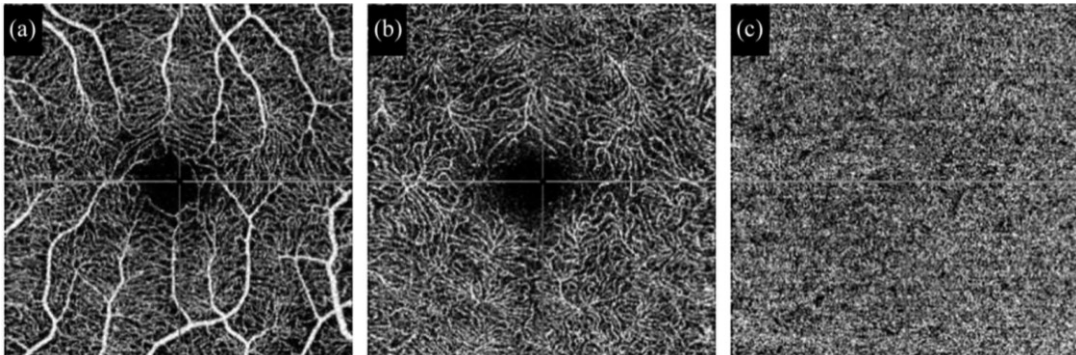
O estudo do fluxo sanguíneo ocular e da vasculatura usando OCTA é geralmente baseado em princípios de contraste de movimento. Estratégias de contraste de movimento detectam e avaliam alterações em fase, amplitude, ou ambas induzidas pela movimentação de eritrócitos contra os tecidos estáticos da retina e coroide. As artérias e veias da retina estão localizadas na camada de fibras nervosas, enquanto arteríolas e vênulas se dispõem em dois plexos; o plexo capilar superficial (PCS), na CNI; e o plexo capilar profundo (PCP), com uma densidade maior de capilares, localizado na CPE (CHOW; DE OLIVEIRA, 2018).

Ao contrário da AF que mostra vasculatura da retina como uma imagem composta, a OCTA exhibe as imagens de fluxo separadamente como PCS, PCP e coriocapilar (CC) (Figura 4 e 5).

O PCS aparece como uma teia homogênea de linhas brancas, representando a vasculatura contra um fundo escuro em uma forma regular e centrípeta convergindo para a ZAF. O PCP de uma retina normal é exibido como um padrão fino, homogêneo, de malha fechada de capilares horizontais e radiais, espalhado uniformemente e centrado na ZAF. A rede vascular consiste em pequenas anastomoses verticais entre PCS e PCP. Os dois plexos são interligados por pequenos anastomoses entre eles. Na AF, os dois leitos vasculares não podem ser visualizados separadamente, enquanto a OCTA nos fornece a oportunidade para

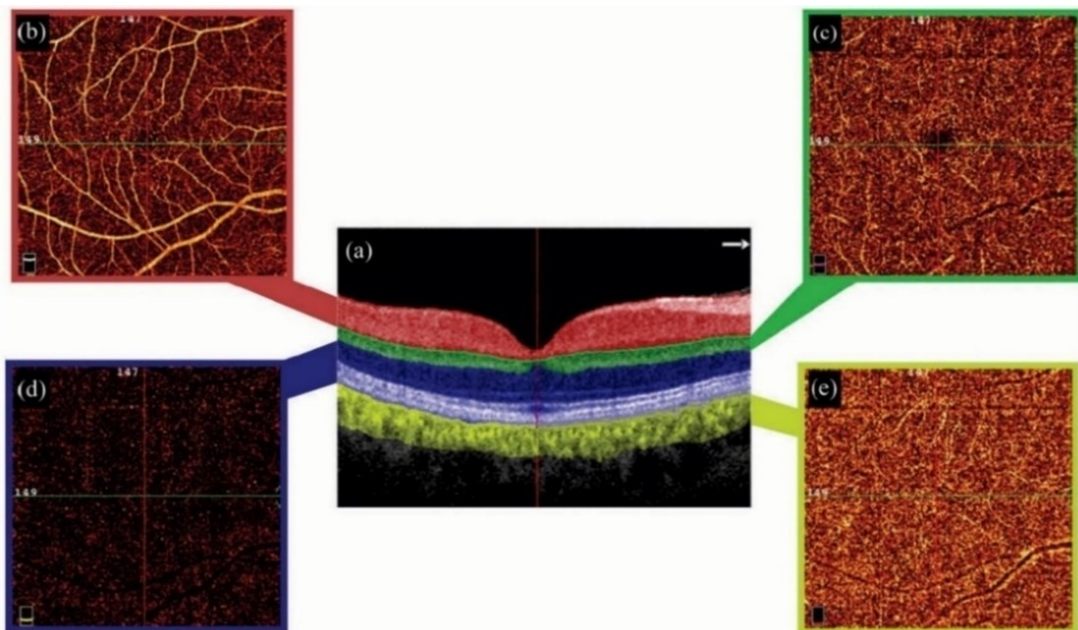
estudá-los de forma independente. A capacidade da OCTA de avaliar cada rede vascular da retina separadamente nos ajudou a entender a origem das mudanças vasculares anteriores no curso de uma doença (KHAN *et al.*, 2017).

Figura 4 – OCTA de retina normal (campo de 3 x 3 mm). Plexo capilar superficial (a), plexo capilar profundo (b) e coriocapilar (c). Em (a) e (b) visualiza-se a zona avascular foveal.



Fonte: KHAN *et al.*, 2017

Figura 5 – Localização dos diferentes planos de segmentação da OCTA em *B-Scan* (a). Plexo capilar superficial (b) corresponde à área da membrana limitante interna à borda externa da camada plexiforme interna. O plexo capilar profundo (c) corresponde a uma área da camada plexiforme interna. A retina externa (d) é uma área avascular da camada nuclear externa ao epitélio pigmentar da retina, e a segmentação de coriocapilar (e).



Fonte: KHAN *et al.*, 2017

1.4 Doenças vasculares da retina

A retinopatia diabética é uma complicação microvascular frequentemente associada ao diabetes mellitus e representa a principal causa de perda visual em pessoas idosas. O excesso de glicose no sangue e as alterações metabólicas resultantes da hiperglicemia desencadeiam estresse oxidativo e promovem degeneração neural nas fases iniciais da doença. No estágio inicial da forma não proliferativa da retinopatia diabética, surgem alterações como danos ao endotélio vascular, formação de microaneurismas e pequenas hemorragias intrarretinianas. A integridade da barreira hemato-retiniana é comprometida, permitindo o extravasamento de citocinas inflamatórias e proteínas plasmáticas, o que leva à formação de exsudatos duros. Com a progressão da doença, ocorrem vasoconstrição e obstrução capilar, resultando em distorção dos vasos e isquemia retiniana. Nessa fase, podem ser notadas os chamados exsudatos algodonosos. Nos estágios mais avançados, a hipóxia severa estimula o crescimento de novos vasos anômalos, podendo ocasionar hemorragias no vítreo e até descolamento da retina (LIN *et al.*, 2021).

A hipertensão arterial sistêmica é um relevante problema de saúde pública e fator de risco para diversas doenças sistêmicas de alta morbimortalidade. No olho, pode comprometer as circulações da retina, coróide e nervo óptico, resultando, respectivamente, em retinopatia, coroidopatia e neuropatia óptica. A retinopatia hipertensiva é a manifestação ocular mais comum, evoluindo em três fases. Na fase vasoconstritora inicial, o aumento da pressão arterial provoca vasoespasmo e estreitamento arteriolar. Clinicamente, observa-se redução do calibre arterial e da relação arteriovenosa. Com a persistência da hipertensão, ocorre a fase esclerótica, marcada por alterações estruturais na parede vascular. Esses achados levam ao estreitamento mais grave nos cruzamentos arteriovenosos (cruzamentos patológicos) e ao aumento do reflexo luminoso vascular (fios de cobre e prata). Na fase exsudativa, comum nos casos de hipertensão grave, há ruptura da barreira hemato-retiniana, com hemorragias retinianas, exsudatos duros e algodonosos, indicativas de isquemia da camada de fibras nervosas. Microaneurismas também podem estar presentes. Nos casos mais graves e

prolongados, a hipertensão maligna pode gerar edema de papila decorrente de isquemia do nervo óptico por hipertensão intracraniana (MARCO *et al.*, 2022).

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma afecção degenerativa crônica da mácula e constitui a principal causa de perda visual central irreversível em indivíduos com mais de 55 anos em países desenvolvidos. Sua prevalência global foi estimada em cerca de 196 milhões de pessoas em 2020, com projeção de alcançar 288 milhões até 2040, acompanhando o envelhecimento populacional mundial (WONG *et al.*, 2014). A fisiopatologia da DMRI é multifatorial e envolve predisposição genética, idade avançada, exposição a fatores ambientais — como tabagismo e dieta pobre em antioxidantes — estresse oxidativo e disfunção do EPR. O acúmulo progressivo de depósitos extracelulares (drusas) entre o EPR e a membrana de Bruch desencadeia inflamação crônica e ativação do sistema complemento, favorecendo o desenvolvimento das duas formas avançadas da doença: a atrofia geográfica (forma seca avançada) e a neovascularização coroidal (forma exsudativa). A forma exsudativa, embora represente menor proporção dos casos, é responsável pela maior parte das perdas visuais graves, devido ao crescimento anômalo de vasos coroideanos sob a retina, que resultam em extravasamento de fluido e hemorragia. A identificação precoce e o manejo adequado da DMRI são essenciais para preservar a visão e a qualidade de vida dos pacientes, exigindo estratégias integradas de rastreamento, prevenção e tratamento (MITCHELL *et al.*, 2018)

A oclusão da veia retiniana é causada por trombose venosa e pode afetar a veia central da retina ou um de seus ramos. O principal fator etiológico é a compressão por artérias retinianas ateroscleróticas adjacentes, embora vasculites também possam estar envolvidas. A doença oclusiva venosa retiniana é caracterizada por edema de papila, dilatação e tortuosidade venosa difusas, hemorragias retinianas profundas e superficiais, manchas algodinosas, edema retiniano e áreas extensas de não perfusão capilar. Achados crônicos incluem colaterais peripapilares, alterações maculares persistentes e estreitamento arteriolar. As principais complicações são o edema macular e a isquemia retiniana, que podem levar à neovascularização da retina e/ou da íris. A trombose venosa aumenta a pressão capilar, levando a extravasamento de fluido e sangue. A isquemia estimula a produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), exacerbando o edema macular e favorecendo a neovascularização. Essas alterações podem evoluir

para glaucoma neovascular, hemorragia vítrea e descolamento tracional da retina, com risco significativo de perda visual (NICHOLSON *et al.*, 2022).

A oclusão da artéria central da retina (OACR) é considerada uma emergência oftalmológica, resultante da obstrução súbita dessa artéria, geralmente por êmbolos originados de placas ateromatosas nas artérias carótidas ou de válvulas cardíacas. Trombos também podem surgir em contextos de aterosclerose, doenças do colágeno, inflamação ou estados de hipercoagulabilidade. A isquemia retiniana decorrente leva a dano celular extenso e perda visual significativa. A gravidade da lesão depende do tempo de isquemia e da presença de circulação colateral. O OACR pode ser classificado em dois tipos principais: OACR não arterítica, caracterizada por opacificação retiniana e mácula em cereja, sem neuropatia óptica isquêmica anterior; e OACR arterítica, associada a edema e palidez de papila, além dos sinais típicos, frequentemente vinculada à neuropatia óptica isquêmica anterior. Embora a neovascularização ocular seja rara na OACR isolada, pode ocorrer em casos associados à síndrome isquêmica ocular, com neovascularização de íris e ângulo (VENKATESH *et al.*, 2024).

A neuroretinopatia macular aguda (AMN) e a maculopatia paracentral média aguda (PAMM) integram o espectro das doenças vasculares da retina e refletem isquemia dos plexos capilares profundo e intermediário. A AMN caracteriza-se por escotomas paracentrais súbitos e lesões em cunha associadas a comprometimento dos segmentos externos dos fotorreceptores. A PAMM, por sua vez, decorre principalmente de isquemia do plexo capilar intermediário, manifestando hiperreflectividade da camada nuclear interna na fase aguda. Ambas podem ser desencadeadas por condições sistêmicas que afetam a microcirculação, incluindo estados pró-trombóticos, infecções virais, uso de vasoconstritores e contraceptivos hormonais. A OCTA é fundamental para demonstrar áreas de hipoperfusão nesses plexos e auxiliar no adequado enquadramento dessas entidades no contexto das alterações vasculares retinianas (BHAVSAR *et al.*, 2016; CASALINO *et al.*, 2019; SARRAF *et al.*, 2013)

1.5 A OCTA nas doenças vasculares da retina

A AF é a técnica convencional de imagem usada para estudar a vasculatura da retina, considerada ainda "padrão-ouro". Ela usa uma injeção intravenosa de fluoresceína de sódio como corante de contraste. A AIV usa um corante alternativo para estudar a vasculatura da coroide. Ambos os exames, por utilizarem meios de contraste, podem determinar riscos aos pacientes (OWENS; S.L., 1998).

A avaliação das doenças retinianas teve um grande avanço nas últimas décadas. A OCT revolucionou a avaliação de diversas patologias oculares. Tal exame permite estudar a camada de fibras nervosas da retina, a mácula e o disco óptico, sendo bastante utilizada na avaliação de pacientes portadores de glaucoma. Entretanto, uma das limitações da OCT é o fato de não estudar o fluxo sanguíneo da retina (KOUSTENIS *et al.*, 2017).

A OCTA é uma modalidade emergente e não invasiva de imagem que emprega contraste de movimento extraído de imagens OCT de alta velocidade para produzir imagens de alta resolução de profundidade de vasculatura de retina e coroide sem uma injeção de contraste, sendo assim um método considerado mais seguro e sem contraindicações (DE CARLO *et al.*, 2015).

A OCTA permite a apreciação das camadas retinianas superficiais e profundas, separadamente, sem o risco de efeitos adversos. Quando vistos lado-a-lado de imagens correspondentes obtidas pelo OCT, a OCTA demonstra todos os achados clínicos e angiográficos que são característicos da oclusão da veia retiniana, como a diminuição da perfusão capilar, edema macular, dilatação vascular, aumento da ZAF e formação de colateral venosa (NOVAIS; WAHEED, 2016).

A oclusão de ramo de veia central da retina é uma doença vascular retiniana comum que pode causar perda visual e edema macular. A OCTA é muito utilizada para diagnosticar e acompanhar olhos com oclusão venosa retiniana, fornecendo detalhes vasculares não observados pela AF, além de permitir imagens não invasivas dos capilares retinianos. Em recente estudo, analisaram-se as características da microvasculatura foveal em olhos com oclusão de ramo venoso retiniano usando a OCTA e detectou-se o alargamento da ZAF, ausência de perfusão capilar, anormalidades microvasculares e sinais de congestão vascular nas camadas superficiais e profundas em todos os olhos estudados (RISPOLI; SAVASTANO; LUMBROSO, 2015).

Outros autores também estudaram as características da OCTA e a função visual em olhos com oclusão de ramo de veia central da retina através das medidas da densidade vascular e da ZAF nas camadas vasculares retinianas superficial e profunda e confirmaram o decréscimo da densidade vascular em ambas as camadas (SAMARA *et al.*, 2016).

Wons et al (2016) estudaram as alterações da ZAF pela OCTA em pacientes com oclusão de veia retiniana, comparando com olhos normais. Avaliaram 19 pacientes e utilizaram 19 paciente normais como grupo controle. Observaram um aumento significativo no diâmetro máximo da ZAF, além de uma correlação do diâmetro da ZAF com a acuidade visual, sugerindo que essas alterações são funcionalmente relevantes.

Um estudo recente comparou a densidade vascular macular em olhos com oclusão de ramo venoso com olhos normais e observou uma diminuição da densidade vascular nas camadas retinianas profundas. Também observou que o déficit visual aumentou com a idade, duração dos sintomas e maior perda vascular. (DAVE *et al.*, 2019) A OCT é uma técnica de imagem não invasiva que gera imagens dos tecidos oculares. Embora a OCT nos ajude a visualizar as diferentes camadas e estruturas da retina em resolução microscópica, eles não podem fornecer detalhes úteis sobre vasculatura da retina e da coroide (KHAN *et al.*, 2017).

Na DMRI neovascular, a OCTA desponta como uma ferramenta diagnóstica não invasiva com elevado valor clínico. Estudos demonstram que a OCTA apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção de neovascularização em DMRI, quando comparada à AF (CHEN *et al.*, 2021). Além disso, sua capacidade de visualizar alterações vasculares e o comportamento da neovascularização sob tratamento anti-VEGF consolidam seu papel importante não apenas no diagnóstico precoce, mas também no acompanhamento terapêutico e prognóstico (HANUMUNTHADU *et al.*, 2023).

Neste contexto, as informações aqui discutidas fundamentam a aplicabilidade da OCTA como ferramenta diagnóstica e prognóstica na avaliação de alterações microvasculares retinianas, especialmente em contextos clínicos, nos quais a detecção precoce de disfunções vasculares pode influenciar diretamente o desfecho visual dos pacientes.

1.6 Contraceptivos hormonais

Os contraceptivos orais estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados no mundo, sendo prescritos não apenas para contracepção, mas também para o manejo de uma variedade de condições ginecológicas, como síndrome dos ovários policísticos, endometriose, dismenorreia e acne (ALKEMA et al., 2013). Apesar de seu uso disseminado, ainda há lacunas importantes no conhecimento acerca de seus efeitos sistêmicos e, particularmente, sobre sua influência na microcirculação.

Encontram-se receptores de estrogênio e progesterona em diversos tecidos no corpo humano, inclusive no tecido ocular. A expressão desses receptores no epitélio pigmentado da retina, na retina neural e na coroide sugere que os hormônios sexuais podem desempenhar papel relevante na modulação da homeostase vascular ocular. Tais receptores podem interferir no tônus vascular, na permeabilidade capilar e na resposta inflamatória local, podendo assim impactar a densidade e integridade da microvasculatura retiniana (GUPTA et al., 2005).

Estudos têm demonstrado que hormônios sexuais influenciam diretamente a regulação da microvasculatura ocular. O estrogênio possui ação vasodilatadora, anti-inflamatória e antioxidante, mediada pela ativação da via do óxido nítrico e por efeitos diretos sobre células endoteliais. A progesterona, por outro lado, pode exercer efeitos opostos, dependendo da dose, da via de administração e do tipo de progestágeno utilizado, sendo algumas formulações associadas a aumento da resistência vascular (DE SOUZA; AND GEBER, 2013; VIANA et al., 2011). Nesse contexto, torna-se fundamental compreender os impactos dos contraceptivos hormonais na retina, uma das poucas estruturas onde a microcirculação pode ser avaliada in vivo de forma não invasiva.

1.7 Contraceptivos hormonais e doenças oculares

Contraceptivos orais têm sido comumente associados com oclusões de artérias e veias da retina. Outros achados relatados incluem perivasculite, hemorragia macular e edema do nervo óptico. Esses eventos eram mais prováveis em pacientes que usavam preparações mais antigas, que continham maiores concentrações hormonais (SCHWARTZ et al., 2015).

O uso de COC é associado a mudanças nos níveis dos fatores de coagulação, nível de proteínas anticoagulantes (como a proteína S) e com fatores fibrinolíticos. Essa condição potencialmente trombofílica difere entre diferentes tipos de COCs e parece ser dependente da dose estrogênica e do progestágeno associado. Em contraste, contraceptivos somente de progestágenos são considerados seguros no que diz respeito ao risco de doença cardiovascular, incluindo TEV (EICHINGER *et al.*, 2013).

Para investigar a relação entre o uso de contraceptivos orais e doenças oculares, avaliaram-se dois grandes estudos de coorte desenvolvidos no Reino Unido. Foram avaliadas a associação com conjuntivite, ceratite, doenças lacrimais, catarata, estrabismo, glaucoma, descolamento de retina e lesões vasculares da retina. De todas as patologias, somente as lesões vasculares de retina foram associadas ao uso dos contraceptivos hormonais (VESSEY *et al.*, 1998).

A oclusão venosa retiniana é a mais comum causa de retinopatia levando à baixa visual grave em todos os grupos etários. Foi descrito o desenvolvimento de oclusão de veia central da retina (OVCR) com edema macular em duas mulheres jovens inférteis que receberam COC como parte inicial de um tratamento para infertilidade. Ambas as pacientes não apresentavam fatores de risco para fenômenos tromboembólicos, a exceção do uso de contraceptivos. (AGGARWAL; MISHRA; AGGARWAL, 2013)

Diversos casos de patologias retinianas em usuárias de contraceptivos hormonais já foram publicados. Rifkin e Schaal (2012) relataram o caso de adolescente de 16 anos, usuária de COC que referia quadro de escotomas bilaterais. A OCT demonstrou descontinuidade na camada externa da retina, sendo diagnosticada neuroretinopatia macular aguda.

Em 2014, foi publicado um relato de caso de 02 jovens de 18 anos, usuárias de COC que evoluíram com trombose de seio venoso cerebral que se manifestou inicialmente com sintomas oftalmológicos (TAN; HASSOUN; ELMALEM, 2014).

Yücel *et al* (2015) observaram a presença de papiloflebite em paciente de 20 anos que utilizava COC. Stepanov *et al* (2015) relataram um caso de oclusão de ramo de artéria retiniana em adolescente de 15 anos também usuária de contraceptivos hormonais.

Matti, Lee e Chen, 2010, analisando o caso de uma paciente de 29 anos com oclusão de ramo venoso e trombose venosa cerebral, afirmam que, apesar das baixas doses estrogênicas dos contraceptivos mais modernos, estes ainda constituem importante causa de trombose.

Mais recentemente, foi sugerido que o uso de COC pode ocasionar mudanças significantes na espessura da retina e da coroide após o período de 1 ano de uso e que mulheres que utilizam COC por longos períodos podem desenvolver problemas oculares. Nesses casos, a tomografia de coerência óptica (OCT) poderia ser utilizada para seguimento (SHAABAN; BADRAN, 2019).

Recentemente, pesquisadores publicaram um estudo que avaliou os efeitos dos COC na microvasculatura retiniana através da OCTA. Avaliaram um grupo de 32 mulheres que faziam uso de COC de etinilestradiol e drospirenona há pelo menos um ano e compararam com mulheres que nunca usaram contraceptivos hormonais. Foram avaliadas a ZAF, o plexo capilar peripapilar, plexo capilar superficial e profundo. Observaram que a densidade vascular do plexo capilar profundo estava reduzida no grupo que utilizava COC. Concluíram que os contraceptivos hormonais podem alterar a densidade vascular do plexo capilar profundo e que a OCTA pode ser utilizado para seguimento destas mulheres (ICOZ; GURTURK-ICOZ; KOLSUZ-KOLDAMCA, 2023).

Icoz e Yuzbasioglu (2023) conduziram um estudo que avaliou a espessura da coroide e do índice vascular coroidal em mulheres que utilizavam COC. Quando compararam com mulheres que não utilizavam contraceptivos, evidenciaram que o grupo de usuárias de COC apresentaram menor índice vascular coroidal. Não houve diferença estatisticamente significativa na espessura da coroide entre os grupos.

1.8 Justificativa

Apesar do uso amplamente disseminado de COC, especialmente entre mulheres jovens e em idade reprodutiva, ainda há escassez de evidências quantitativas robustas que avaliem as possíveis repercussões microvasculares retinianas associadas ao uso crônico dessas medicações. Evidências emergentes

sugerem que os COC podem afetar a hemodinâmica e a arquitetura vascular da retina, com impacto mais evidente sobre o plexo capilar profundo.

A OCTA revolucionou a avaliação da microvasculatura retiniana ao permitir a visualização não invasiva e segmentada dos plexos capilares superficial e profundo, sem a necessidade de contraste intravenoso. Essa tecnologia tem se mostrado especialmente útil na detecção de alterações vasculares subclínicas, que não são facilmente identificáveis por métodos convencionais como a AF ou a OCT estrutural.

Diversos fatores fisiológicos e farmacológicos podem influenciar a perfusão retiniana. Entre eles, destacam-se as variações hormonais endógenas ao longo do ciclo menstrual e o uso de hormônios exógenos, como os COC. Essas influências hormonais podem alterar significativamente a hemodinâmica retiniana, especialmente no plexo capilar profundo. Guo et al (2022), ao avaliarem mulheres saudáveis em diferentes fases do ciclo menstrual, observaram redução significativa da densidade vascular do plexo capilar profundo durante a fase ovulatória em regiões específicas do campo ETDRS, como as regiões nasal e inferior.

No contexto do uso de contraceptivos hormonais, Icoz et al. (2023) demonstraram que mulheres usuárias de etinilestradiol + drospirenona apresentaram densidade vascular retiniana significativamente reduzida em todas as regiões avaliadas do plexo capilar profundo em comparação com não usuárias. Tais alterações ocorreram mesmo na ausência de doenças oftalmológicas ou sistêmicas, indicando que o uso contínuo de COC pode afetar a integridade da microvasculatura retiniana, potencialmente por mecanismos hormonais crônicos.

Apesar dessas evidências, os estudos disponíveis são de natureza transversal, com amostras reduzidas e sem correlação entre os achados de imagem e o tempo de uso dos contraceptivos. Ademais, a influência combinada do uso de contraceptivos orais sobre os parâmetros vasculares da retina ainda não foi suficientemente esclarecida.

Diante disso, este estudo justifica-se pela necessidade de aprofundar o entendimento sobre os efeitos dos hormônios sexuais, tanto endógenos quanto exógenos, na vascularização retiniana avaliada por meio da OCTA. Ao investigar de forma sistemática os parâmetros microvasculares retinianos em mulheres saudáveis usuárias e não usuárias de contraceptivos orais, com estratificação por tempo de uso, esta pesquisa poderá contribuir para a padronização e interpretação mais

precisa dos achados oftalmológicos em mulheres, além de oferecer subsídios para futuras recomendações clínicas.

A relevância deste estudo também se reforça pelo fato de que grande parte das pacientes atendidas em oftalmologia faz uso contínuo de contraceptivos orais. Identificar possíveis alterações microvasculares retinianas associadas a essas medicações têm impacto direto na prática clínica, auxiliando a distinguir achados fisiológicos, hormonais e patológicos e evitando interpretações equivocadas. Ao preencher uma lacuna importante da literatura, este estudo contribui para aprimorar o conhecimento sobre a fisiologia vascular retiniana feminina e para orientar estratégias de rastreamento, prevenção e aconselhamento, especialmente em mulheres com comorbidades que iniciarão o uso de contraceptivos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a vasculatura retiniana superficial e profunda por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) em usuárias de contraceptivos orais.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar os parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) no plexo capilar superficial (PCS), bem como a densidade de perfusão do PCS e do plexo capilar profundo (PCP).
- Mensurar a espessura da mácula (foveal, parafoveal e perifoveal) e da coroide por meio da tomografia de coerência óptica (OCT).
- Analisar a influência do tempo de uso dos contraceptivos orais sobre os parâmetros vasculares e estruturais da retina.
- Comparar os achados entre três grupos de pacientes: mulheres que nunca utilizaram contraceptivos hormonais, usuárias de contraceptivos orais combinados e usuárias de contraceptivos orais à base de progestágenos.

3 MÉTODOS

3.1 Caracterização do estudo

Foi realizado um estudo observacional, transversal e comparativo envolvendo três grupos de mulheres: usuárias de contraceptivos orais combinados (COC), usuárias de contraceptivos orais somente de progestágeno (COP) e mulheres que nunca utilizaram contracepção hormonal, visando avaliar a vasculatura retiniana por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica em todos os grupos.

3.2 Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Ceará - CEP/UFC/PROPESQ (Anexo A) através da Plataforma Brasil (CAAE 55193422.1.0000.5054) e todas as pacientes que aceitaram a participação voluntária assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Nenhuma das etapas do estudo foi iniciada antes da aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética e todos os consentimentos das participantes da pesquisa foram obtidos por escrito após orientação sobre riscos e benefícios dos estudos.

As participantes que preencheram os critérios de inclusão foram informadas sobre a realização do referido estudo e apresentado aos mesmos o TCLE, que foi lido pelo pesquisador e explicado de forma que o participante pudesse entender corretamente, esclarecendo todas as dúvidas que surgissem com relação ao estudo ou mesmo quanto às informações contidas no TCLE. Após concordar com a participação no estudo, foram colhidas as assinaturas e os referidos registros gerais do pesquisador e do participante.

O estudo realizado foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas revisões, assim como as regulamentações locais (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde). A coleta e o tratamento dos dados das participantes seguiram os princípios da confidencialidade, do sigilo e da

anonimização, em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (Lei nº 13.709/2018). Este estudo também observa os preceitos da Lei nº 14.874/2024, recentemente sancionada, que estabelece normas para a condução ética de pesquisas clínicas com seres humanos no Brasil. Todos os investigadores e instituição envolvida se comprometeram a permitir a realização de auditorias oficiais, revisão por parte do CEP e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso seja necessário, o acesso dos dados brutos única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implicava a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados.

As informações assim obtidas somente foram utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se, mesmo assim, o sigilo quanto à identificação dos participantes. Não houve compensação financeira para nenhum dos participantes do estudo.

3.3 Local do estudo

O estudo foi realizado na Clínica Dr. José Nilson, localizada na Rua General Tibúrcio, 300, Centro, Sobral/CE. A clínica Dr. José Nilson foi a primeira clínica oftalmológica da zona norte do estado do Ceará, e está em funcionamento há mais de 50 anos. Sua estrutura é composta por diversos consultórios, salas de exames e centro cirúrgico oftalmológico. Atende a população de Sobral e zona norte, sendo credenciada pelo SUS, convênio e particular. Seus equipamentos de última geração possibilitam o diagnóstico e acompanhamento das mais diversas patologias oculares.

3.4 Participantes do estudo

3.4.1 População e amostra

Pacientes do sexo feminino com idade entre 18 e 40 anos que utilizavam COC, COP e pacientes que nunca utilizaram contraceptivos hormonais, acompanhadas nas Unidades Básicas de Saúde do município de Sobral/CE.

3.4.2 Critérios de inclusão

- Mulheres com idade entre 18 e 40 anos;
- Mulheres que utilizavam COC e COP há pelo menos 1 ano;
- Mulheres que nunca utilizaram contraceptivos;
- Ausência de suspeita ou diagnóstico de gestação;
- Acuidade visual corrigida igual ou melhor que 20/30;
- Ausência de doenças crônicas sistêmicas que sabidamente podem ocasionar doenças da retina (hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistêmico, etc.); cirurgias oftalmológicas ou traumas oculares prévios;
- Não tabagistas e/ou usuárias de drogas ilícitas.
- Paciente capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos inerentes ao exame oftalmológico e de OCTA, e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo protocolo;
- Concordar e assinar livremente o Termo de Consentimento, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos, antes de qualquer procedimento.

3.4.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com diagnóstico de alterações oculares no exame inicial, tais como glaucoma (pressão intraocular maior que 21 mmHg), opacidade de meios oculares, doenças vasculares da retina e inflamação do segmento posterior, não levando em consideração a simples alterações da acuidade visual (AV) entre - 5 e + 5 dioptrias;
- Qualquer condição que impossibilitasse a obtenção de uma imagem de OCTA nítida no exame inicial;
- O participante da pesquisa possuir qualquer condição que o impedisse de participar do estudo segundo julgamento do investigador.

3.5 Delineamento do estudo

3.5.1 Definição de grupos

Foi realizado um estudo observacional, transversal, comparativo e analítico, com três grupos de pacientes. O primeiro grupo foi formado por mulheres que utilizavam COC, o segundo por mulheres que utilizavam COP, e o terceiro grupo, com pacientes que nunca utilizaram contraceptivos hormonais. Todas as pacientes foram avaliadas uma única vez.

As pacientes eram submetidas a uma entrevista inicial, seguida do exame oftalmológico e OCTA naquelas que preencheram os critérios de inclusão acima expostos. Nesse momento, os dados das pacientes, bem como os dados do exame oftalmológico, OCT e OCTA eram inseridos no instrumento de coleta de dados (Apêndice B).

Todos os exames foram realizados por um único oftalmologista com experiência em retina (AFGD), autora do estudo.

3.5.2 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra foi dimensionada para proporcionar um poder de 90% ($\beta=0,10$) para detectar, ao nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$), diferença clinicamente relevante entre cada um dos dois grupos de mulheres usuárias de contraceptivos hormonais (combinados e somente com progestágeno) e o grupo de comparação formado por mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais em relação a alterações na vasculatura retiniana, tomando-se como base a densidade vascular total no plexo capilar profundo, considerada como desfecho primário, medida por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica e expressa em termos percentuais. Para tanto, estabeleceu-se que a diferença mínima na medida da densidade vascular total entre dois grupos (usuárias de contraceptivos hormonais combinados *versus* não usuárias, usuárias de contraceptivos somente com progestágeno *versus* não usuárias) a ser detectada corresponderia a 3,0%, considerando um desvio padrão dessa variável estimado em 5,0%, conforme dados de estudo prévio que avaliou os efeitos do tabagismo na vasculatura da retina

(DOGAN *et al.*, 2020). Assim, considerando que os grupos terão igual número de integrantes, o tamanho da amostra necessário para satisfazer os requisitos precitados foi estimado em 60 mulheres em cada grupo, perfazendo um total de 180 participantes.

3.6 Procedimentos realizados no estudo

3.6.1 Procedimentos oftalmológicos

Avaliação oftalmológica com medida da melhor acuidade visual corrigida (BCVA), usando a tabela utilizada no estudo de tratamento precoce da retinopatia diabética (ETDRS) modificada, tabela de padrão internacionalmente reconhecida para avaliação da acuidade visual, especialmente em estudos clínicos e de pesquisa; tonometria de aplanção medida com tonômetro de Goldmann para determinar a pressão intraocular (PIO) em mmHg; descrição da biomicroscopia do segmento anterior; exame biomicroscópico do fundo de olho com lente acessória de 78 dioptrias (D) e oftalmoscopia binocular indireta, com capacete de Skepens e lente acessória de 20 D. As pacientes tiveram as pupilas dilatadas com colírio de tropicamida a 1% (Mydriacyl®), três gotas em cada olho com intervalo de 5 minutos entre elas, para a realização do exame oftalmológico. Todas foram submetidas à medida da acuidade visual (AV) com correção óptica para longe na tabela em LogMAR. Em seguida, era realizada a biomicroscopia na lâmpada de fenda. Após esses passos, era instilado colírio anestésico e fluoresceína para realização da tonometria de aplanção. Posteriormente, era realizado o mapeamento de retina com a lente de 20 D e biomicroscopia de fundo com a lente 78 D de polo posterior. Após o exame inicial, as pacientes foram alocadas em três grupos, compostos pelas mulheres que utilizavam COC, pacientes que utilizavam COP e pacientes que nunca utilizaram contraceptivos hormonais.

3.6.2 Tomografia de coerência óptica (OCT) e Angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA)

Após a realização do exame oftalmológico, todas foram submetidas ao exame de OCT e OCTA no equipamento Revo NX (Optopol, Poland) utilizando o programa *Spectral domain Optical Coherence Tomography* (SD-OCT). No SD-OCT, um padrão de interferência espectral entre o feixe de referência e o feixe de amostra é obtido simultaneamente por um espectrômetro e um detector de matriz, usando informações de frequência para produzir padrões de interferência. Isso permite a aquisição muito mais rápida e imagens de maior qualidade. O exame é baseado na aquisição de um volume tridimensional de uma varredura de OCT autosegmentado.

A paciente era submetida ao exame de OCT de mácula, não invasivo, em ambos os olhos, para ser analisado a espessura da mácula e coroide. Após o exame de OCT, mudava-se para o modo para OCTA de tamanho 3 x 3 mm para avaliação da ZAF no plexo capilar superficial da retina e do percentual de densidade de perfusão do plexo capilar superficial e profundo da retina. O exame consiste na aquisição de numerosos cortes ópticos em múltiplas direções que são submetidos a diferentes sistemas de análise.

Após o posicionamento da paciente no descanso do queixo, o operador ajustava o aparelho e seu foco para obter imagens nítidas da região de interesse no monitor. Ativava-se o programa de retina e o recurso *3D scanning*, que possibilitava a reconstrução tridimensional precisa da retina, com definição do olho examinado e aquisição automática da imagem. À medida que as imagens eram adquiridas, aquelas consideradas satisfatórias eram congeladas e armazenadas. Concluída a aquisição, selecionava-se o protocolo adequado para análise. Inicialmente, realizava-se a modalidade de OCT da retina e em seguida, selecionava-se o modo OCTA, destinado à avaliação da vasculatura da retina e coroide, permitindo a visualização dos plexos vasculares superficial, profundo, da retina externa e da coriocapilar. Para a realização da OCTA, método que possibilita a análise detalhada da microvasculatura e da morfologia retiniana, utilizava-se o modo *retina angiography* no protocolo de varredura de 3 x 3 mm.

As imagens obtidas por OCT e OCTA foram avaliadas quanto à qualidade, utilizando o *índice de qualidade* (IQ) fornecido automaticamente pelo software do equipamento. Apenas exames com IQ superior a 7 foram incluídos na análise, garantindo a confiabilidade das medidas e minimizando a interferência de artefatos.

3.6.3 Variáveis oftalmológicas

As variáveis oftalmológicas avaliadas pelo OCT (expressas em μm) foram:

- Espessura da fóvea
- Espessura parafoveal e perifoveal (superior, inferior, nasal e temporal)
- Espessura da coroide subfoveal

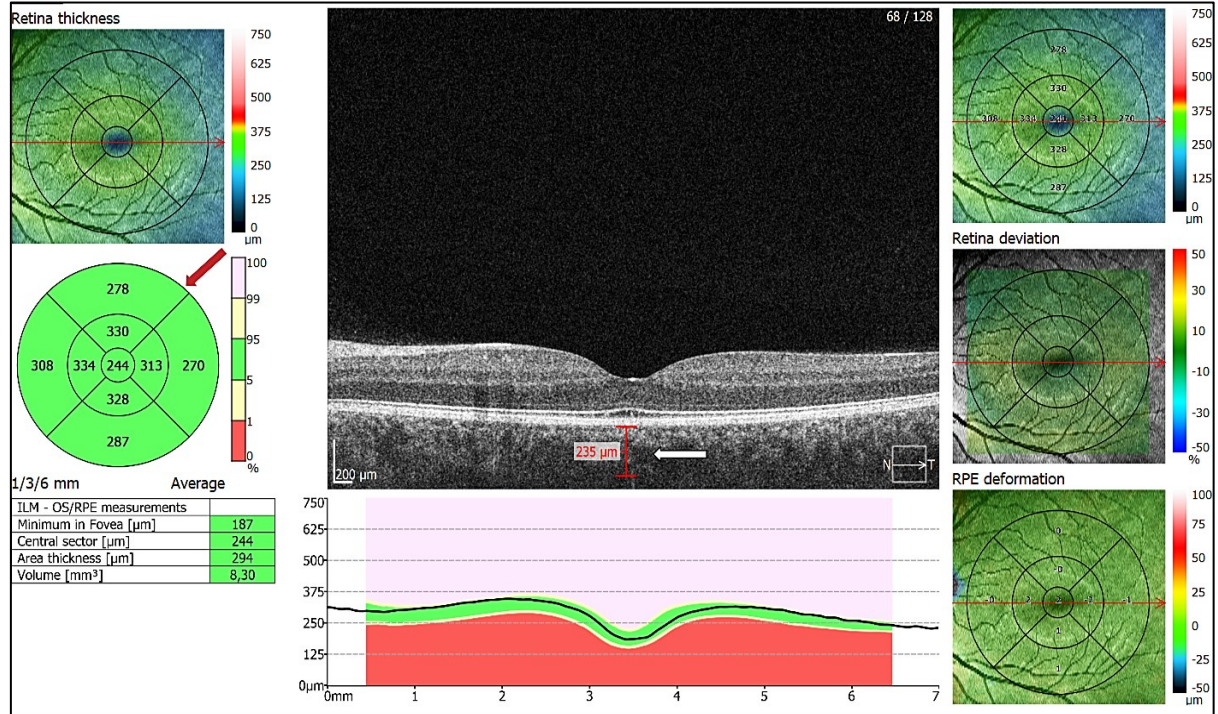
As variáveis oftalmológicas avaliadas pelo OCTA foram:

- Zona avascular foveal (ZAF): área (mm^2), perímetro (mm) e circularidade;
- Densidade vascular superficial e profunda (%)
 - Foveal
 - Parafoveal: total, setores superior, inferior, temporal e nasal
 - Fóvea e parafóvea: total
 - Campo 3 x 3: total, superior e inferior

3.6.4 Procedimentos para medida dos parâmetros da OCT e OCTA

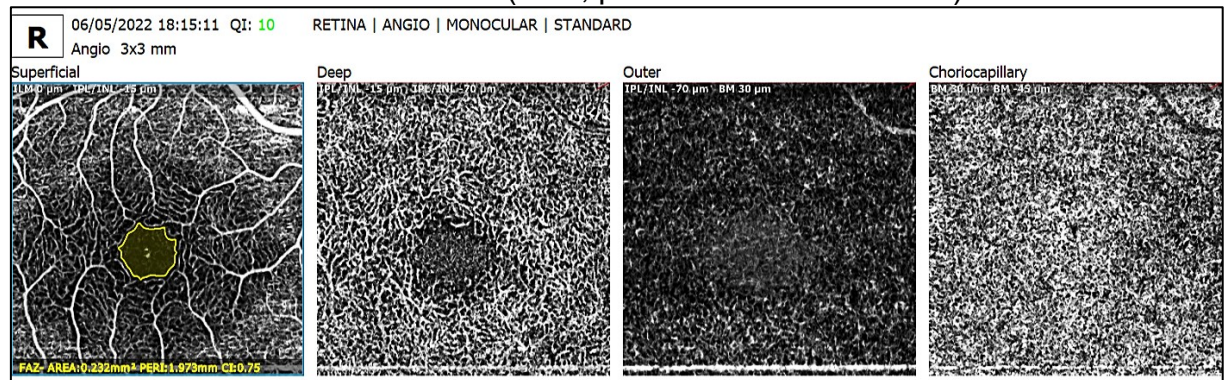
Para realizar a OCT selecionava-se o modo retina no programa 3D, modo aquisição automática. Para a OCTA selecionava-se o programa *angiography scan*, modo aquisição automática, posteriormente confirmando ou rejeitando o resultado do *scan* captado, dependendo da qualidade. Após realizar os exames OCT e OCTA, avaliava-se a espessura da mácula e coroide (Figura 6), os parâmetros da ZAF no PCS – área (em mm^2), perímetro (em mm) e circularidade (Figura 7 e 8); e a densidade vascular total nos plexos superficiais e profundos da região foveal e parafoveal, expressa em porcentagem (Figura 9 a 11). Utilizaram-se os limites predefinidos fornecidos por Software Optopol para análise PCS e PCP: o PCS foi compreendido entre a MLI e 9 μm acima da junção entre a CPI e a CNI, enquanto o PCP foi compreendido entre 9 μm acima da junção CPI-MLI e 9 μm abaixo da CPE e junção CPE-CNE. A densidade vascular (DV) era calculada automaticamente pelo software do aparelho. A DV corresponde à porcentagem da superfície ocupada por vasos e capilares com base dentro da área desejada.

Figura 6 – Imagem da OCT de mácula demonstrando a medida da espessura da coroide (seta branca); e das regiões foveal, parafoveal e perifoveal, estas divididas em quadrantes superior, interior, nasal e temporal (seta vermelha)



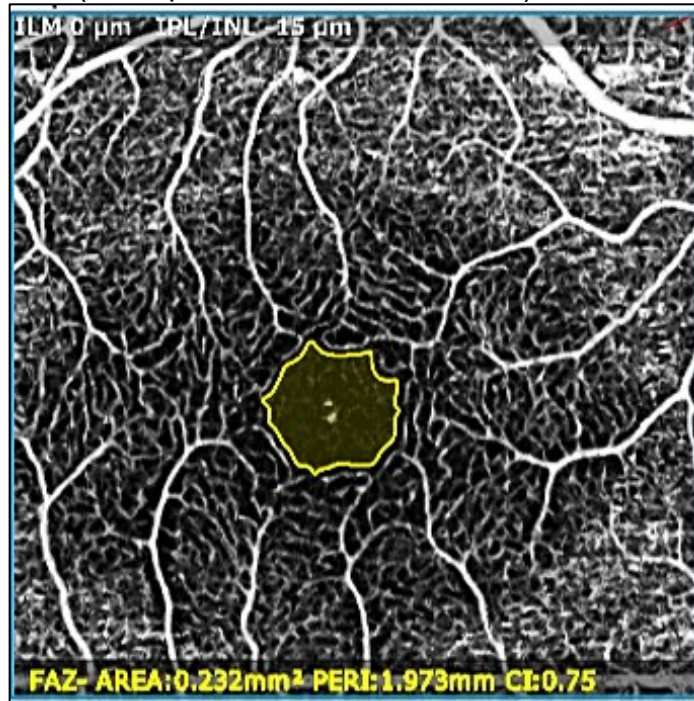
Fonte: elaborada pelo autor

Figura 7 – Imagem de OCTA de mácula no corte 3 x 3 mm, demonstrando os plexos vasculares superficial e profundo, externo e coriocapilar. No plexo superficial, estão demonstradas as medidas da ZAF (área, perímetro e circularidade)



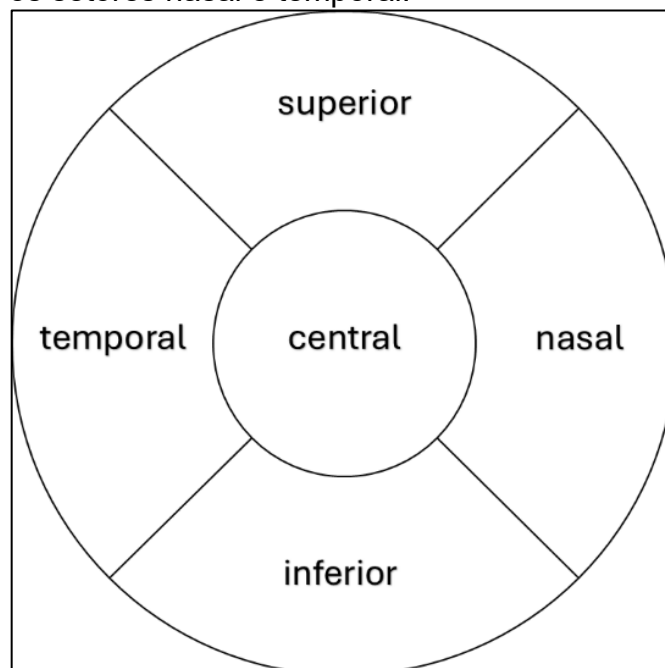
Fonte: elaborada pelo autor

Figura 8 – Ampliação da imagem do plexo capilar superficial, demonstrando as medidas da ZAF (área, perímetro e circularidade)



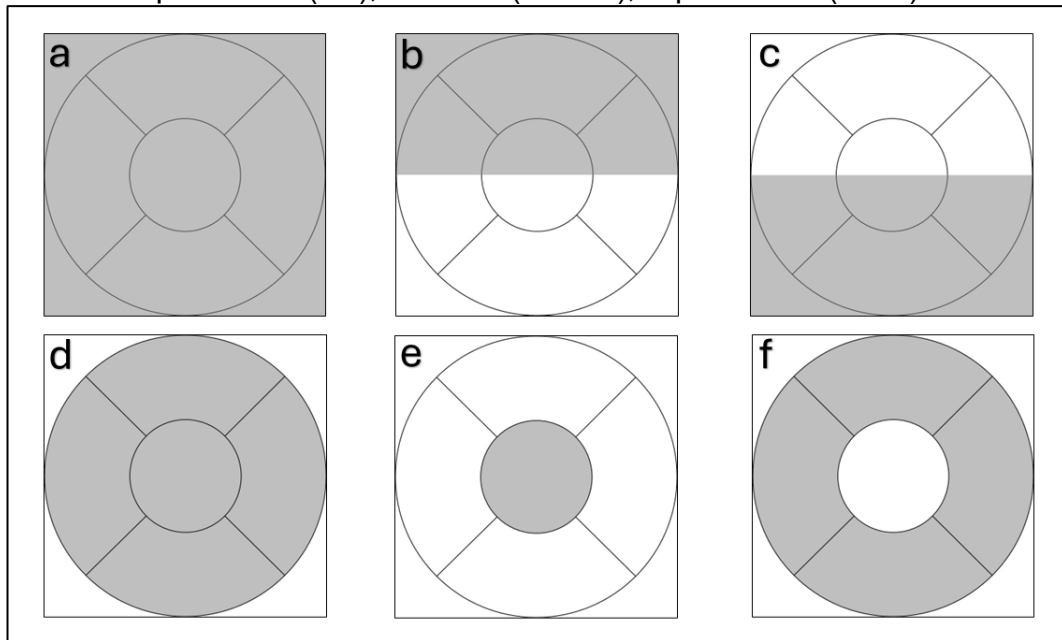
Fonte: elaborada pelo autor

Figura 9 – Desenho esquemático ilustrando as áreas da mácula (fóvea e parafóvea) onde foram calculadas a densidade vascular nos plexos superficial e profundo. Representação do olho direito. No olho esquerdo, invertem-se os setores nasal e temporal.



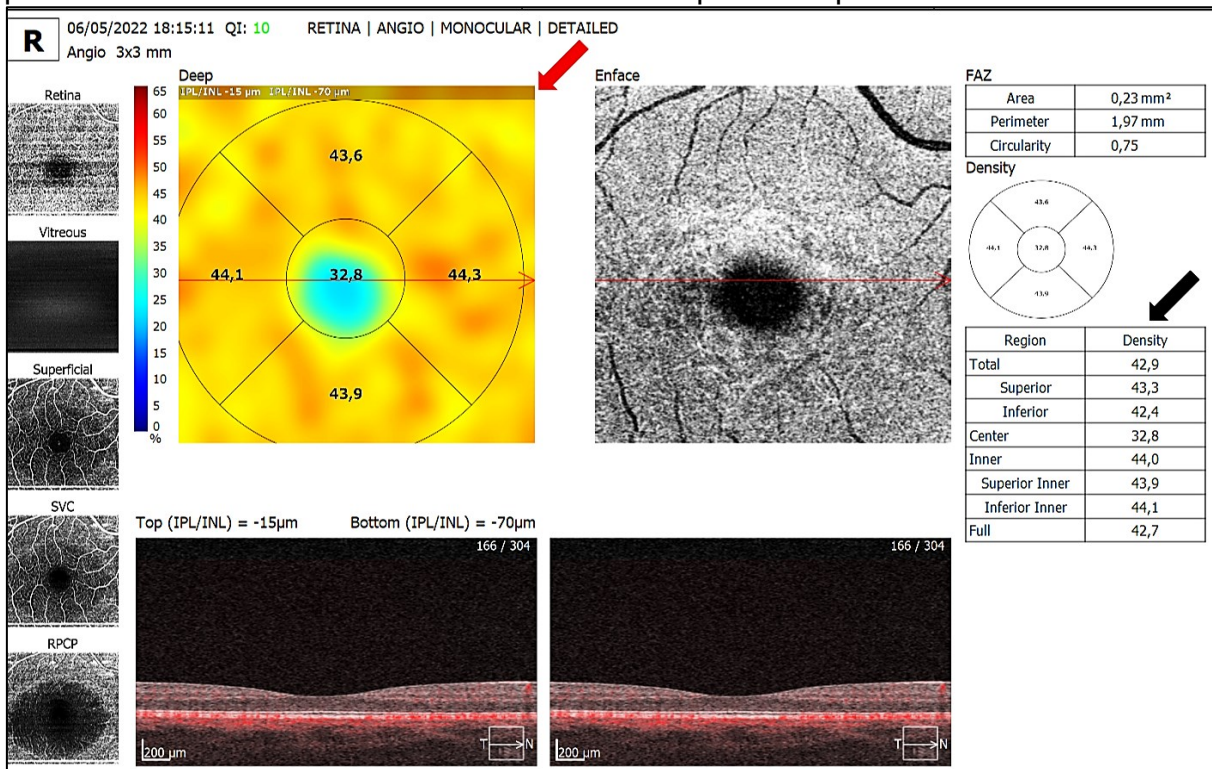
Fonte: elaborada pelo autor

Figura 10 – Desenho esquemático ilustrando o scan 3 x 3 mm. As regiões onde foram medidas as densidades vasculares estão representadas em cinza. **a:** total; **b:** metade superior; **c:** metade inferior; **d:** fóvea e parafóvea (*full*), **e:** fóvea (central), **f:** parafóvea (*inner*)



Fonte: elaborada pelo autor

Figura 11 – Imagem de OCTA de mácula demonstrando a medida da densidade vascular no plexo profundo. As medidas da fóvea e dos quadrantes da parafóvea estão demonstrados na imagem assinalada com a seta vermelha. Os outros parâmetros são mostrados na tabela assinalada pela seta preta



Fonte: elaborada pelo autor

3.7 Desfechos avaliados

3.7.1 Desfechos primários

Os desfechos de avaliação foram as medidas da densidade de perfusão capilar retiniana, representada pela densidade vascular total nos plexos vasculares superficiais e profundos da retina. As medidas foram efetuadas nas imagens obtidas pelo exame de OCTA.

3.7.2 Desfechos secundários

Consideraram-se como desfechos secundários as medidas da zona avascular foveal (ZAF) avaliada por OCTA e a espessura da mácula e coróide obtidos por OCT, as medidas da acuidade visual corrigida, tonometria, biomicroscopia e fundoscopia.

3.8 Análise estatística

Todos os parâmetros oftalmológicos foram avaliados em ambos os olhos de todas as participantes. Entretanto, apenas as medidas de um olho de cada participante foram selecionadas para a análise. O olho a ser incluído foi selecionado de forma aleatória entre o direito e o esquerdo, por meio da geração de números aleatórios.

As variáveis quantitativas (contínuas e discretas) foram inicialmente analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana e intervalo interquartil (percentil 25, percentil 75) (dados não paramétricos). Para comparar os três grupos estudados (Controle, COP e COC) em relação às variáveis em que a normalidade da distribuição foi constatada, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os grupos aos pares. Comparações entre os três grupos em relação às variáveis em que a normalidade da distribuição não foi observada foram feitas

mediante o uso do teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunnet, para verificar diferenças entre os grupos aos pares. A mesma abordagem foi usada para comparar os subgrupos dos grupos COP e COC, definidos conforme o tempo de exposição aos contraceptivos, com o grupo Controle. O teste de Mann-Whitney, por seu turno, foi usado para comparar os grupos COP e COC em relação ao tempo de uso dos contraceptivos.

Variáveis categóricas, por sua vez, foram expressas como frequência absoluta e relativa enquanto as variáveis ordinais foram expressas como mediana e intervalo interquartil. Para comparar os três grupos no que se refere às variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado, enquanto comparações entre os três grupos em relação às variáveis ordinais foram efetuadas pelo teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn.

Em todas as análises, empregaram-se testes bicaudais, estabelecendo-se o nível de significância em 0,05 (5%), considerando-se, por conseguinte, como estatisticamente significativo um valor *P* menor que 0,05. Os *softwares* IBM SPSS Statistics versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) foram utilizados para a realização dos procedimentos estatísticos.

4 RESULTADOS

4.1 Características da população estudada

Foram avaliadas 180 paciente no total, igualmente distribuídas em 3 grupos: grupo controle, grupo de COP e grupo de COC, todos com 60 pacientes cada. À medida que se alcançava o número pré-determinado para cada grupo, não mais se incluíam novas pacientes.

A média de idade do grupo controle foi de $26,78 \pm 8,40$ anos, do grupo COP foi de $35,07 \pm 5,23$ anos e do grupo COC, $30,13 \pm 6,51$ anos. Houve diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos.

O índice de massa corporal (IMC) médio do grupo controle foi de $23,88 \pm 4,62$, do grupo COP foi de $27,74 \pm 5,44$ e do grupo COC, $25,52 \pm 3,65$. Observou-se diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$).

Estes da dados e outras características estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 – Características das participantes do estudo

Característica	Controle	COP	COC	Significância
Número de participantes	60	60	60	–
Idade (anos): média \pm DP	$26,78 \pm 8,40$	$35,07 \pm 5,23^a$	$30,13 \pm 6,51^{b,c}$	$^1P < 0,0001$
IMC (kg/m ²): média \pm DP	$23,88 \pm 4,62$	$27,74 \pm 5,44^a$	$25,52 \pm 3,65^d$	$^1P < 0,0001$
Cor da pele				
Branca	12 (20,00%)	9 (15,00%)	10 (16,67%)	$^2P = 0,6202$
Parda	46 (76,67%)	49 (81,67%)	45 (75,00%)	
Preta	2 (3,33%)	2 (3,33%)	5 (8,33%)	
Número de gestações: mediana (IIQ)	0,00 (0,00 a 0,00)	1,00 (1,00 a 2,75) ^e	0,00 (0,00 a 1,75) ^{f,g}	$^3P < 0,0001$
Uso de medicamento				
Sim	4 (6,67%)	14 (23,33%)	10 (16,67%)	$^2P = 0,0402$
Não	56 (93,33%)	46 (76,67%)	50 (83,33%)	
Tempo de uso do contraceptivo (anos): mediana (IIQ)	–	2,60 (1,33 a 4,00)	5,00 (2,15 a 8,75) ^h	$^4P = 0,0003$

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; ¹análise de variância (ANOVA); ²teste qui-quadrado; ³teste de Kruskal-Wallis; ⁴teste de Mann-Whitney; as letras ^a($P < 0,0001$) e ^b($P = 0,0216$) denotam diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Controle, enquanto as letras ^c($P = 0,0003$) e ^d($P = 0,0254$) indicam diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo COP (teste de comparações múltiplas de Tukey); as letras ^e($P < 0,0001$) e ^f($P = 0,0018$) correspondem a diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Controle, enquanto a letra ^g($P < 0,0001$) significa diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo COP (teste de comparações múltiplas de Dunn); a letra ^h($P = 0,0003$) denota diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo COP (teste de Mann-Whitney).

4.2 Tipos de contraceptivos

No grupo que utilizou COC, observou-se o uso de 14 apresentações farmacêuticas diferentes de contraceptivos. No grupo que utilizava somente progestágenos, foram 4 apresentações diferentes. A composição dos contraceptivos orais combinados e os de progestágeno encontram-se demonstrados nas Tabela 2 e 3.

Tabela 2 – Composição dos contraceptivos orais combinados utilizados pela pacientes do estudo

Estrógeno	Progestágeno	Nº de pacientes
Etinilestradiol 0,02 mg	Levonorgestrel 0,1 mg	2
Etinilestradiol 0,03 mg	Levonorgestrel 0,15 mg	12
Etinilestradiol 0,015 mg	Gestodeno 0,06 mg	2
Etinilestradiol 0,02 mg	Gestodeno 0,075 mg	7
Etinilestradiol 0,03 mg	Gestodeno 0,075 mg	2
Etinilestradiol 0,02 mg	Desogestrel 0,15 mg	2
Etinilestradiol 0,03 mg	Desogestrel 0,15 mg	1
Etinilestradiol 0,02 mg	Drospirenona 3 mg	5
Etinilestradiol 0,03 mg	Drospirenona 3 mg	6
Etinilestradiol 0,04 mg / 0,03mg	Desogestrel 0,025 mg / 0,125 mg	1
Etinilestradiol 0,035	Acetato de ciproterona 2 mg	16
Etinilestradiol 0,02 mg	Acetato de clormadinona 2 mg	1
Estradiol 1,5 mg	Acetado de nomegestrol 2,5 mg	1
Valerato de estradiol 2 mg / 3 mg	Dienogeste 2mg / 3mg	2

Tabela 3 – Composição dos contraceptivos de progestágenos utilizados pelas pacientes do estudo

Progestágeno	Nº de pacientes
Desogestrel 0,075 mg	47
Dienogeste 2 mg	10
Drospirenona 4 mg	2
Noretisterona 0,35 mg	1

4.3 Dados do exame oftalmológico

Em relação aos achados no exame físico oftalmológico, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos. Considerando todos os grupos, a acuidade visual com correção foi considerada normal em 89% dos participantes, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A pressão intraocular média foi de 10 mmHg em ambos os grupos e a fundoscopia encontrava-se normal na totalidade das participantes. A biomicroscopia revelou-se normal em 92% das participantes, sem diferença entre os grupos. Os dados detalhados do exame oftalmológico encontram-se expostos na Tabela 4.

Tabela 4 – Achados do exame oftalmológico. Comparações entre os três grupos em relação à acuidade visual e tonometria foram feitas por meio do teste de Kruskal-Wallis, complementado pelo teste de comparações múltiplas de Dunn, enquanto a análise dos achados da biomicroscopia e da fundoscopia foi realizada pelo teste qui-quadrado.

Característica	Controle	COP	COC	Significância
Número de olhos	60	60	60	–
Acuidade visual com correção				¹ P = 0,1749
LogMAR = 0,0	52 (86,67%)	57 (95,00%)	51 (85,00%)	
LogMAR > 0,0	8 (13,33%)	3 (5,00%)	9 (15,00%)	
Pressão intraocular (mmHg): mediana (IIQ)	10,00 (10,00 a 14,00)	10,00 (10,00 a 12,00)	10,00 (10,00 a 14,00)	² P = 0,4095
Biomicroscopia				¹ P = 0,1759
Normal	55 (91,67%)	58 (96,67%)	53 (88,33%)	
Blefarite	4 (6,66%)	0 (0,00%)	6 (10,00%)	
Pterígio	1 (1,67%)	2 (3,33%)	1 (1,67%)	
Fundoscopia				–
Normal	60 (100,00%)	60 (100,00%)	60 (100,00%)	
Alterada	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

IIQ: intervalo interquartil; ¹teste qui-quadrado; ²teste de Kruskal-Wallis

4.4 Parâmetros da OCTA

Ao se avaliarem os parâmetros da ZAF, obteve-se uma média da área de 0,31, 0,32 e 0,32 mm², perímetro médio de 2,67, 2,61 e 2,71 mm, e índice de circularidade de 0,54, 0,57 e 0,54, nos grupos controle, COP e COC, respectivamente. Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação a estas medidas. As medidas da ZAF encontram-se detalhadas na Tabela 5.

Tabela 5 – Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA). Para comparar os três grupos em relação aos parâmetros da ZAF, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise de 60 olhos de 60 participantes de cada grupo

Zona avascular foveal (ZAF)	Controle Média ± DP	COP Média ± DP	COC Média ± DP	Significância (ANOVA)
Área da ZAF (mm ²)	0,31 ± 0,14	0,32 ± 0,11	0,32 ± 0,12	P = 0,8408
Perímetro da ZAF (mm)	2,67 ± 0,53	2,61 ± 0,41	2,71 ± 0,46	P = 0,4692
Índice de circularidade da ZAF	0,54 ± 0,14	0,57 ± 0,10	0,54 ± 0,11	P = 0,3317

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Ao se comparar a densidade vascular no plexo capilar superficial e profundo nas regiões foveal e parafoveal, não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos. Os valores da densidade vascular de todas as regiões estão descritos nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6 – Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise de 60 olhos de 60 participantes de cada grupo

Densidade vascular (%): plexo capilar superficial	Controle Média ± DP	COP Média ± DP	COC Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	18,46 ± 4,97	17,79 ± 3,90	18,30 ± 4,03	P = 0,6742
Parafoveal	40,37 ± 1,41	40,37 ± 2,11	39,98 ± 3,54	P = 0,6196
Nasal	40,18 ± 1,54	40,22 ± 1,93	40,12 ± 3,07	P = 0,9726
Superior	41,64 ± 1,37	41,35 ± 2,12	41,37 ± 2,42	P = 0,6692
Temporal	39,85 ± 1,60	40,02 ± 2,32	39,57 ± 4,30	P = 0,7106
Inferior	39,69 ± 2,80	39,87 ± 2,56	39,66 ± 3,68	P = 0,9205
Foveal + parafoveal	37,95 ± 1,45	37,79 ± 2,07	37,73 ± 3,21	P = 0,8680
Área de escaneamento (3x3 mm)	39,04 ± 1,51	38,76 ± 2,06	38,84 ± 2,80	P = 0,7734
Metade superior	40,06 ± 1,27	39,63 ± 2,44	39,76 ± 2,46	P = 0,5254
Metade inferior	38,01 ± 2,15	37,96 ± 2,38	37,90 ± 3,28	P = 0,9760

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Tabela 7 – Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise de 60 olhos de 60 participantes de cada grupo.

Densidade vascular (%): plexo capilar profundo	Controle Média ± DP	COP Média ± DP	COC Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	32,27 ± 4,60	32,07 ± 2,99	31,82 ± 4,09	P = 0,8169
Parafoveal	43,75 ± 1,11	43,53 ± 1,51	43,79 ± 1,16	P = 0,4848
Nasal	44,03 ± 0,96	44,22 ± 1,70	43,96 ± 1,02	P = 0,5318
Superior	44,08 ± 0,60	43,77 ± 1,44	43,98 ± 0,83	P = 0,2497
Temporal	43,92 ± 1,13	43,93 ± 0,75	43,77 ± 1,95	P = 0,7688
Inferior	43,43 ± 2,35	43,55 ± 1,14	43,32 ± 1,45	P = 0,7748
Foveal + parafoveal	42,40 ± 1,38	42,18 ± 1,60	42,44 ± 1,37	P = 0,5806
Área de escaneamento (3x3 mm)	42,80 ± 1,25	42,59 ± 1,18	42,65 ± 1,17	P = 0,5937
Metade superior	43,20 ± 0,88	42,74 ± 1,92	43,15 ± 1,07	P = 0,1309
Metade inferior	42,25 ± 1,98	42,06 ± 1,46	42,12 ± 1,39	P = 0,8039

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

4.5 Parâmetros da OCT

Ao se avaliar a espessura da mácula (em μm) nas regiões foveal, parafoveal e perifoveal, observou-se que as pacientes do grupo de COC apresentaram espessura média de $299,90 \pm 13,96$ na região parafoveal inferior. Este valor foi significativamente menor que o grupo de COP, com espessura de $306,80 \pm 15,90$ ($P=0,034$) e que o grupo controle, que apresentou espessura de $306,38 \pm 15,16$; embora esta última diferença tenha se mostrado marginalmente significativa ($P=0,050$). Quando comparada a medida da coróide, realizada na região subfoveal, observou-se uma espessura de $331,50 \pm 56,55$, significativamente menor que o grupo de COP ($355,93 \pm 51,87$; $P=0,04$). A espessura do grupo COC não diferiu no grupo controle. As medidas encontram-se expostas na Tabela 8.

Tabela 8 – Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT). Para comparar os três grupos em relação às medidas da espessura, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise de 60 olhos de 60 participantes de cada grupo

Espessura (μm)	Controle Média \pm DP	COP Média \pm DP	COC Média \pm DP	Significância (ANOVA)
Foveal	227,62 \pm 19,69	228,35 \pm 19,74	222,40 \pm 19,94	P = 0,2023
Parafoveal				
Nasal	305,62 \pm 23,10	307,33 \pm 16,95	300,55 \pm 13,75	P = 0,1120
Superior	312,40 \pm 12,77	310,93 \pm 18,88	306,17 \pm 13,03	P = 0,0652
Temporal	296,45 \pm 12,92	293,55 \pm 20,77	289,32 \pm 16,61	P = 0,0735
Inferior	306,38 \pm 15,16	306,80 \pm 15,90	299,90 \pm 13,96 ^{a,b}	P = 0,0204
Perifoveal				
Nasal	294,02 \pm 15,20	293,55 \pm 16,84	287,53 \pm 16,30	P = 0,0515
Superior	277,67 \pm 11,56	276,22 \pm 13,43	274,00 \pm 14,22	P = 0,3070
Temporal	264,23 \pm 14,39	261,68 \pm 13,85	261,58 \pm 17,72	P = 0,5668
Inferior	271,05 \pm 13,81	268,27 \pm 12,53	265,83 \pm 14,92	P = 0,1195
Coroide	333,28 \pm 55,66	355,93 \pm 51,87	331,50 \pm 56,55 ^c	P = 0,0262

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; a letra ^a(P=0,0340) denota diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo COP, enquanto a letra ^b(P=0,0501) corresponde a diferença marginalmente significativa em relação ao grupo Controle; a letra ^c(P=0,0407) indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo COP (teste de comparações múltiplas de Tukey).

4.6 Influência do tempo de uso dos COC nos parâmetros da OCTA e OCT

Avaliou-se também a influência do tempo de uso dos COC nos parâmetros pesquisados, estratificados conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos). No que diz respeito aos parâmetros da ZAF e da densidade vascular dos plexos capilares superficiais e profundos, não houve diferença quando se compararam as pacientes que utilizavam os COC há mais de 5 anos com as que utilizavam há menos que 5 anos, nem com as pacientes do grupo controle (Tabela 9, 10 e 11).

Tabela 9 – Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificados conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos). Para comparar os três grupos em relação aos parâmetros da ZAF, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 35 usuárias de COC com até 5 anos e de 25 usuárias de COC com mais de 5 anos de exposição

Zona avascular foveal (ZAF)	Controle (n = 60) Média ± DP	COC ≤ 5 anos (n = 35) Média ± DP	COC > 5 anos (n = 25) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Área da ZAF (mm ²)	0,31 ± 0,14	0,33 ± 0,13	0,31 ± 0,11	P = 0,7163
Perímetro da ZAF (mm)	2,67 ± 0,53	2,70 ± 0,46	2,72 ± 0,48	P = 0,8996
Índice de circularidade da ZAF	0,54 ± 0,14	0,56 ± 0,11	0,52 ± 0,11	P = 0,4757

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Tabela 10 – Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 35 usuárias de COC com até 5 anos e de 25 usuárias de COC com mais de 5 anos de exposição

Densidade vascular (%): plexo capilar superficial	Controle (n = 60) Média ± DP	COC ≤ 5 anos (n = 35) Média ± DP	COC > 5 anos (n = 25) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	18,46 ± 4,97	18,09 ± 4,02	18,60 ± 4,12	P = 0,8956
Parafoveal	40,37 ± 1,41	40,16 ± 2,79	39,72 ± 4,43	P = 0,6027
Nasal	40,18 ± 1,54	40,09 ± 2,95	40,16 ± 3,29	P = 0,9854
Superior	41,64 ± 1,37	41,23 ± 2,57	41,55 ± 2,23	P = 0,6162
Temporal	39,85 ± 1,60	39,69 ± 2,99	39,41 ± 5,72	P = 0,8504
Inferior	39,69 ± 2,80	39,58 ± 3,29	39,76 ± 4,24	P = 0,9768
Foveal + parafoveal	37,95 ± 1,45	37,65 ± 2,81	37,84 ± 3,75	P = 0,8533
Área de escaneamento (3x3 mm)	39,04 ± 1,51	38,76 ± 2,48	38,94 ± 3,25	P = 0,8503
Metade superior	40,06 ± 1,27	39,65 ± 2,43	39,91 ± 2,56	P = 0,6262
Metade inferior	38,01 ± 2,15	37,87 ± 2,73	37,94 ± 3,99	P = 0,9748

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Tabela 11 – Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 35 usuárias de COC com até 5 anos e de 25 usuárias de COC com mais de 5 anos de exposição

Densidade vascular (%): plexo capilar profundo	Controle (n = 60) Média ± DP	COC ≤ 5 anos (n = 35) Média ± DP	COC > 5 anos (n = 25) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	32,27 ± 4,60	31,89 ± 3,82	31,71 ± 4,51	P = 0,8381
Parafoveal	43,75 ± 1,11	43,81 ± 0,85	43,75 ± 1,50	P = 0,9577
Nasal	44,03 ± 0,96	43,99 ± 0,78	43,92 ± 1,30	P = 0,8912
Superior	44,08 ± 0,60	43,90 ± 0,79	44,10 ± 0,90	P = 0,4663
Temporal	43,92 ± 1,13	43,89 ± 0,94	43,59 ± 2,84	P = 0,6713
Inferior	43,43 ± 2,35	43,27 ± 1,45	43,39 ± 1,47	P = 0,9331
Foveal + parafoveal	42,40 ± 1,38	42,47 ± 1,04	42,38 ± 1,76	P = 0,9611
Área de escaneamento (3x3 mm)	42,80 ± 1,25	42,66 ± 0,92	42,64 ± 1,47	P = 0,7897
Metade superior	43,20 ± 0,88	43,16 ± 0,94	43,14 ± 1,25	P = 0,9675
Metade inferior	42,25 ± 1,98	42,17 ± 1,10	42,06 ± 1,74	P = 0,8896

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Em relação aos parâmetros da OCT, as pacientes que utilizavam COC há mais de 5 anos apresentaram menor espessura da mácula nas regiões parafoveal (superior e temporal) e perifoveal (nasal e inferior). Não houve diferença entre os grupos em relação à espessura da coroide (Tabela 12).

Tabela 12 – Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 5 anos e acima de 5 anos). Para comparar os três grupos em relação às medidas da espessura, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 35 usuárias de COC com até 5 anos e de 25 usuárias de COC com mais de 5 anos de exposição

Espessura (μm)	Controle (n = 60) Média \pm DP	COC \leq 5 anos (n = 35) Média \pm DP	COC > 5 anos (n = 25) Média \pm DP	Significância (ANOVA)
Foveal	227,62 \pm 19,69	219,71 \pm 18,23	226,16 \pm 21,95	P = 0,1667
Parafoveal				
Nasal	305,62 \pm 23,10	300,63 \pm 12,72	300,44 \pm 15,34	P = 0,3507
Superior	312,40 \pm 12,77	307,20 \pm 13,13	304,72 \pm 13,01 ^a	P = 0,0262
Temporal	296,45 \pm 12,92	290,20 \pm 13,58	288,08 \pm 20,34 ^b	P = 0,0311
Inferior	306,38 \pm 15,16	300,43 \pm 13,05	299,16 \pm 15,40	P = 0,0536
Perifoveal				
Nasal	294,02 \pm 15,20	289,86 \pm 15,40	284,28 \pm 17,27 ^c	P = 0,0341
Superior	277,67 \pm 11,56	275,86 \pm 14,46	271,40 \pm 13,75	P = 0,1300
Temporal	264,23 \pm 14,39	262,49 \pm 19,07	260,32 \pm 15,93	P = 0,5887
Inferior	271,05 \pm 13,81	268,49 \pm 13,67	262,12 \pm 16,06 ^d	P = 0,0346
Coroide	333,28 \pm 55,66	327,37 \pm 54,90	337,28 \pm 59,42	P = 0,7859

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; as letras ^a(P=0,0369), ^c(P=0,0278) e ^d(P=0,0260) denotam diferenças estatisticamente significantes em relação ao grupo Controle, enquanto a letra ^b(P=0,0522) indica diferença marginalmente significativa em relação ao grupo Controle (teste de comparações múltiplas de Tukey).

4.7 Influência do tempo de uso dos COP nos parâmetros da OCTA e OCT

Avaliou-se também influência do tempo de uso dos COP nos parâmetros pesquisados. Para dividir igualmente os grupos, utilizou-se a mediana do tempo de uso de COP (2,6 anos) como ponto de corte. No que diz respeito aos parâmetros da ZAF, não houve diferença quando se compararam as pacientes que utilizavam os COP há mais de 2,6 anos com as que utilizavam há menos tempo, nem com as pacientes do grupo controle (Tabela 13).

Tabela 13 – Parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) mensurados, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos). Para comparar os três grupos em relação aos parâmetros da ZAF, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 30 usuárias de COP com até 2,6 anos e de 30 usuárias de COP com mais de 2,6 anos de exposição.

Zona avascular foveal (ZAF)	Controle (n = 60) Média ± DP	COP ≤ 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	COP > 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Área da ZAF (mm ²)	0,31 ± 0,14	0,32 ± 0,12	0,31 ± 0,11	P = 0,8733
Perímetro da ZAF (mm)	2,67 ± 0,53	2,60 ± 0,37	2,61 ± 0,45	P = 0,7528
Índice de circularidade da ZAF	0,54 ± 0,14	0,58 ± 0,09	0,55 ± 0,10	P = 0,1869

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados.

Quando se avaliaram as medidas da densidade vascular superficial, a análise de variância demonstrou um valor significativamente menor na região parafoveal superior no grupo que utilizava COP ($40,82 \pm 2,63\%$) há mais de 2,6 anos, quando comparada às mulheres com menor tempo de uso ($41,88 \pm 1,28\%$) e ao grupo controle ($41,64 \pm 1,37\%$). Entretanto, essa diferença não foi significativa quando se realizou o teste de comparação múltiplas (

Tabela 14).

Tabela 14 – Densidade vascular do plexo capilar superficial mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 30 usuárias de COP com até 2,6 anos e de 30 usuárias de COP com mais de 2,6 anos de exposição.

Densidade vascular (%): plexo capilar superficial	Controle (n = 60) Média ± DP	COP ≤ 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	COP > 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	18,46 ± 4,97	17,95 ± 3,46	17,62 ± 4,35	P = 0,6855
Parafoveal	40,37 ± 1,41	40,54 ± 2,01	40,19 ± 2,21	P = 0,7482
Nasal	40,18 ± 1,54	40,76 ± 1,25	39,67 ± 2,32	P = 0,0529
Superior	41,64 ± 1,37	41,88 ± 1,28	40,82 ± 2,63	*P = 0,0450
Temporal	39,85 ± 1,60	40,54 ± 1,49	39,49 ± 2,85	P = 0,1083
Inferior	39,69 ± 2,80	40,46 ± 1,62	39,27 ± 3,16	P = 0,2110
Foveal + parafoveal	37,95 ± 1,45	37,91 ± 1,84	37,67 ± 2,31	P = 0,7746
Área de escaneamento (3x3 mm)	39,04 ± 1,51	39,20 ± 1,49	38,31 ± 2,44	P = 0,1120
Metade superior	40,06 ± 1,27	39,52 ± 2,46	39,73 ± 2,45	P = 0,4445
Metade inferior	38,01 ± 2,15	38,15 ± 2,35	37,76 ± 2,44	P = 0,7936

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para nenhum dos parâmetros analisados; *A análise de variância indicou diferença estatisticamente significante entre os grupos (P=0,0450), porém tal diferença não foi comprovada pelas comparações entre os grupos aos pares, por meio do teste de comparações múltiplas de Tukey (P>0,05).

Ao se avaliar a densidade vascular no plexo capilar profundo, observou-se menor valor na região parafoveal superior no grupo que utilizava COP há mais de 2,6 anos ($43,47 \pm 1,88\%$) quando comparada ao grupo controle ($44,08 \pm 0,60\%$) e marginalmente significativa quando comparada ao grupo que utilizava há menos de 2,6 anos ($44,07 \pm 0,71\%$) (Tabela 15).

Tabela 15 – Densidade vascular do plexo capilar profundo mensurada, por meio de angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progestagênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos), considerando as regiões foveal e parafoveal, assim como a área total de escaneamento, correspondente a 3x3 mm. Para comparar os três grupos em relação às medidas da densidade vascular, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 30 usuárias de COP com até 2,6 anos e de 30 usuárias de COP com mais de 2,6 anos de exposição

Densidade vascular (%): plexo capilar profundo	Controle (n = 60) Média ± DP	COP ≤ 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	COP > 2,6 anos (n = 30) Média ± DP	Significância (ANOVA)
Foveal	32,27 ± 4,60	31,91 ± 3,23	32,22 ± 2,79	P = 0,9153
Parafoveal	43,75 ± 1,11	43,49 ± 1,89	43,57 ± 1,03	P = 0,6473
Nasal	44,03 ± 0,96	44,26 ± 0,46	44,17 ± 2,39	P = 0,7446
Superior	44,08 ± 0,60	44,07 ± 0,71	43,47 ± 1,88 ^{a,b}	P = 0,0347
Temporal	43,92 ± 1,13	44,08 ± 0,64	43,77 ± 0,82	P = 0,4439
Inferior	43,43 ± 2,35	43,77 ± 0,94	43,32 ± 1,29	P = 0,6065
Foveal + parafoveal	42,40 ± 1,38	42,15 ± 1,94	42,21 ± 1,21	P = 0,7158
Área de escaneamento (3x3 mm)	42,80 ± 1,25	42,64 ± 1,39	42,53 ± 0,94	P = 0,5864
Metade superior	43,20 ± 0,88	42,62 ± 2,07	42,85 ± 1,78	P = 0,2098
Metade inferior	42,25 ± 1,98	42,02 ± 1,68	42,09 ± 1,24	P = 0,8228

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; a letra ^a(P=0,0378) denota diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo Controle, enquanto a letra ^b(P=0,0871) indica diferença marginalmente significativa em relação ao grupo COP≤2,6 anos (teste de comparações múltiplas de Tukey).

Avaliando-se os parâmetros da OCT, observou-se uma medida da coróide (em µm) de 362,37 ± 55,79 nas pacientes que utilizavam COP há mais de 2,6 anos, 349,50 ± 47,71 nas que utilizava há menos tempo, e 333,28 ± 55,66 no grupo controle. A análise estatística demonstrou diferença significativa somente entre o grupo que utilizava há mais de 2,6 anos e o grupo controle (P = 0,0451). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando se avaliou a espessura da mácula. Os dados dos parâmetros de OCT encontram-se demonstrados na Tabela 16.

Tabela 16 – Medidas das espessuras da coroide e da mácula, considerando as regiões foveal, parafoveal e perifoveal, verificadas, por meio de tomografia de coerência óptica (OCT), nas mulheres não usuárias de contraceptivos hormonais (Controle) e nas mulheres usuárias de contraceptivos orais contendo apenas progesteragênio (COP), estratificadas conforme o tempo de exposição ao contraceptivo, tomando-se como ponto de corte a mediana (até 2,6 anos e acima de 2,6 anos). Para comparar os três grupos em relação às medidas da espessura, utilizou-se a análise de variância para um fator de classificação, complementada pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Os dados correspondem à análise dos olhos de 60 participantes do grupo Controle, de 30 usuárias de COP com até 2,6 anos e de 30 usuárias de COP com mais de 2,6 anos de exposição

Espessura (μm)	Controle (n = 60) Média \pm DP	COP \leq 2,6 anos (n = 30) Média \pm DP	COP > 2,6 anos (n = 30) Média \pm DP	Significância (ANOVA)
Foveal	227,62 \pm 19,69	224,53 \pm 20,03	232,17 \pm 19,01	P = 0,3178
Parafoveal				
Nasal	305,62 \pm 23,10	305,43 \pm 19,64	309,23 \pm 13,83	P = 0,6916
Superior	312,40 \pm 12,77	307,83 \pm 23,72	314,03 \pm 11,95	P = 0,2911
Temporal	296,45 \pm 12,92	290,20 \pm 25,17	296,90 \pm 14,87	P = 0,2137
Inferior	306,38 \pm 15,16	305,13 \pm 16,68	308,47 \pm 15,17	P = 0,7017
Perifoveal				
Nasal	294,02 \pm 15,20	290,43 \pm 20,93	296,67 \pm 10,92	P = 0,3178
Superior	277,67 \pm 11,56	275,63 \pm 14,24	276,80 \pm 12,79	P = 0,7685
Temporal	264,23 \pm 14,39	259,57 \pm 14,59	263,80 \pm 12,96	P = 0,3150
Inferior	271,05 \pm 13,81	266,27 \pm 13,61	270,27 \pm 11,23	P = 0,2599
Coroide	333,28 \pm 55,66	349,50 \pm 47,71	362,37 \pm 55,79 ^a	P = 0,0495

DP: desvio padrão; ANOVA: análise de variância; a letra ^a(P=0,0451) denota diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo Controle (teste de comparações múltiplas de Tukey).

5 DISCUSSÃO

O impacto do uso de contraceptivos orais em diferentes sistemas do organismo ainda é motivo de investigação. Na esfera oftalmológica, estudos recentes têm demonstrado que alterações vasculares podem ocorrer em resposta ao uso de hormônios exógenos, incluindo mudanças na microcirculação retiniana, como espessamento da camada de fibras nervosas e redução da densidade vascular (ICOZ; GURTURK-ICOZ; KOLSUZ-KOLDAMCA, 2023; ICOZ; YUZBASIOGLU, 2023). Essas alterações podem ser indícios precoces de complicações vasculares mais amplas, dado o papel da retina como uma janela acessível para avaliação da microvasculatura sistêmica. Portanto, compreender os efeitos dos contraceptivos orais na circulação retiniana é crucial para identificar possíveis riscos associados ao uso prolongado, especialmente em populações de risco para doenças vasculares.

Nos últimos anos, a OCTA consolidou-se como uma ferramenta clínica relevante para o estudo detalhado da microvasculatura retiniana e coroideana, fornecendo dados quantitativos de forma não invasiva. Essa tecnologia permite a visualização segmentada dos plexos capilares superficial e profundo, dispensando o uso de contraste. Além disso, o software do sistema realiza as medições de maneira automatizada, o que garante elevada reprodutibilidade e facilita comparações intra e intergrupos. (CHEN; WANG, 2017). Essas características tornam a OCTA ideal para investigações clínicas e epidemiológicas sobre os efeitos de agentes sistêmicos, como os contraceptivos orais.

O avanço dos métodos de imagem retiniana também tem estimulado uma abordagem mais integrada para o estudo das doenças oculares, aproximando a oftalmologia do conceito emergente de oculômica (ZHU *et al.*, 2025). Essa área reúne diferentes níveis de informação, genética, metabólica, proteica e estrutural, para compreender como alterações biológicas se refletem nos achados clínicos obtidos por técnicas de imagem. Nesse contexto, a OCTA tem papel central ao oferecer medidas quantitativas e reprodutíveis da microvasculatura retiniana, contribuindo para análises mais amplas sobre a saúde ocular e sistêmica (GHENCIU *et al.*, 2024; WU; LIU, 2022). A integração entre dados estruturais e funcionais amplia o potencial interpretativo de estudos que investigam a ação dos contraceptivos orais sobre a retina.

No presente estudo, utilizou-se a OCTA com a finalidade de avaliar se o uso de COC e COP determinaria alterações da microvascularização retiniana, quando comparado a indivíduos que não utilizavam estes medicamentos. A grande inovação deste trabalho foi incluir, pela primeira vez, um grupo de usuárias de COP, já que a literatura até então se limitava à análise de COC. Apenas dois estudos recentes abordaram exclusivamente pacientes em uso de COC (ICOZ; GURTURK-ICOZ; KOLSUZ-KOLDAMCA, 2023; ICOZ; YUZBASIOGLU, 2023).

A amostra robusta, composta por 180 pacientes, permitiu uma análise estatisticamente confiável. Além disso, as usuárias foram agrupadas de forma equilibrada entre os grupos (3 grupos com 60 pacientes cada) e cuidadosamente selecionadas para excluir possíveis fatores de confusão, como doenças sistêmicas e oculares. Dos trabalhos revisados, este é o maior número de indivíduos estudados. Amostras de tamanho inferior poderiam mostrar resultados que teoricamente não poderiam ser extrapolados para a população geral. Os 2 trabalhos recentemente publicados avaliaram grupos de 32 e 30 pacientes (ICOZ; GURTURK-ICOZ; KOLSUZ-KOLDAMCA, 2023; ICOZ; YUZBASIOGLU, 2023).

Encontraram-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação à idade e ao índice de massa corporal (IMC). O grupo de mulheres que utilizavam COP apresentavam idade e IMC superior aos outros grupos. O grupo de mulheres que utilizavam COC tinha idade e IMC superior ao grupo controle, mas inferior ao grupo que utilizava COP.

Apesar da diferença de idade entre os grupos, a maior média de idade ocorreu no grupo de COP (35,07 ± 5,23 anos). Essa diferença de idade entre os grupos não seria um limitante visto que todos os grupos foram constituídos por adultos jovens e sem comorbidades. Allaf *et al.* (2023) avaliaram o impacto da idade na função capilar retiniana. Foram avaliados 148 indivíduos saudáveis divididos em 4 grupos: G1 (< 35 anos), G2 (35 – 49 anos), G3 (50 – 64 anos) e G4 (≥ 65 anos). Observou-se que a densidade capilar retiniana avaliada por OCTA diminuiu com o avançar da idade, mas somente houve diferença estatisticamente significativa quando se compararam os grupos com o G4. Não houve diferença entre os grupos G1, G2 e G3.

Como também se observou diferença significativa entre o IMC dos grupos (controle < COC < COP), se poderia questionar a influência do peso nos dados obtidos. Um estudo recentemente publicado avaliou a associação entre o IMC e a

espessura da coroide, densidade vascular retiniana e medidas da zona vascular foveal (ZAF) em 105 indivíduos (210 olhos), divididos em 5 grupos conforme o IMC (< 20, 20 – 25, 26 – 30, 31 – 35 e > 35). Não se observou diferença significativa entre os grupos quando se avaliou a densidade vascular dos plexos superficiais e profundos. A espessura da coroide foi menor nos grupos de baixo peso e sobrepeso/obesidade quando comparados ao grupo com peso normal (OZGUR; GOKMEN, 2023). Dessa forma, entende-se que a diferença de IMC encontrada nos grupos do presente estudo não impossibilitaria a comparação entre eles.

Ao se avaliarem os parâmetros obtido por OCTA, não se observou diferença entre os grupos estudados. Até a presente data, somente um estudo comparou os parâmetros da OCTA em paciente usuárias de COC e pacientes que não utilizavam contraceptivos hormonais. Icoz; Gurturk-icoz e Kolsuz-koldamca (2023) observaram uma redução da densidade vascular profunda em todas as regiões estudadas no grupo que utilizava COC. Não foi observada diferença na densidade vascular superficial ou nos parâmetros da ZAF, semelhante aos achados do presente estudo.

Analisando-se os parâmetros da OCT, observa-se diminuição na espessura da mácula na região parafoveal inferior no grupo COC e redução na espessura da coroide no grupo COC quando comparado ao grupo COP, mas não em relação ao grupo controle. Madendag *et al.*, (2017) compararam a espessura da mácula e da coroide em pacientes que utilizavam COC e observaram que não houve diferença na espessura da coroide entre o grupo COC e o grupo controle. Os mesmos autores encontraram uma diferença estatisticamente significativa na espessura de todas as regiões parafoveais e perifoveais. Já Shaaban e Badran (2019) encontraram diminuição significativa da espessura da coroide e de todas as regiões da mácula nas pacientes que utilizavam COC.

Nos estudos citados acima, todas a pacientes utilizavam um único tipo de contraceptivo em cada estudo (etinilestradiol 0,03 mg + dospirenona 3 mg ou etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg). Na amostra do presente estudo, as pacientes utilizavam 14 diferentes tipos de COC. Essa heterogeneidade confere relevância externa ao estudo, pois amplia a aplicabilidade dos resultados para diferentes realidades clínicas.

Dentro da amostra, avaliou-se o impacto do tempo de uso dos COC na vascularização retiniana. Como a mediana do tempo de uso dos COC foi de 5 anos,

foram comparadas, dentro do mesmo grupo, pacientes com mais de 5 anos de uso com paciente com menos de 5 anos. Observou-se que não houve diferença entre estes subgrupos, demonstrando que o uso prolongado dos COC não altera a vascularização da retina. Não se encontrou nenhum estudo que fizesse tal comparação. Os estudos avaliados até agora não fazem menção ao tempo de uso dos contraceptivos, simplesmente citam o uso por um período mínimo de 1 ano.

Da mesma forma, o tempo de uso dos COP também foi avaliado. Diferente dos COC, a mediana do tempo de uso foi de 2,6 anos. O tempo de uso não demonstrou impacto (diferença) em relação aos parâmetros da ZAF. Houve diminuição da densidade vascular profunda na região parafoveal superior, estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, mas não em relação às usuárias que utilizavam há menos de 2,6 anos.

Esses resultados são particularmente relevantes, já que os estudos prévios não estratificaram suas amostras conforme o tempo de uso. A ausência de alterações progressivas com o tempo sugere que o uso crônico de contraceptivos orais pode não causar alterações cumulativas na microvasculatura retiniana em mulheres saudáveis. No entanto, essa hipótese deve ser interpretada com cautela, especialmente diante da escassez de dados longitudinais.

Apesar de não haver estudos que avaliaram o uso de progestágenos isolados na vascularização retiniana, Viana *et al.* (2011) observaram elevação na resistência da artéria central da retina durante a fase lútea do ciclo menstrual de 34 mulheres saudáveis. Os autores sugerem a existência de um efeito vasodilatador dos estrogénios na artéria central da retina, relacionado com a fase menstrual e antagonizado pela progesterona.

Outro estudo avaliou o efeito de um progestágeno sintético (acetato de medroxiprogesterona) na resistência vascular das artérias oftálmicas e centrais da retina em mulheres climatéricas. Os resultados demonstram a existência de um efeito vasoconstritor do progestágeno, demonstrados pelo aumento de índices dopplervelocimétricos após o início do uso (DE SOUZA; AND GEBER, 2013).

A magnitude das alterações observadas neste estudo pode ser mais bem compreendida quando comparada a outras condições sistêmicas conhecidamente associadas à disfunção microvascular.

Em indivíduos com diabetes tipo 2, mesmo na ausência de retinopatia clínica, diversos estudos têm documentado reduções significantes da densidade

vascular retiniana, tanto no plexo superficial quanto no profundo, além de aumento da área da ZAF (ALIBHAI *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2024). Tais alterações são interpretadas como expressão precoce de isquemia retiniana e dano endotelial. Em contraste, no presente estudo, as usuárias de COC e COP apresentaram parâmetros retinianos praticamente indistinguíveis dos controles, o que sugere que, na ausência de fatores de risco adicionais, os contraceptivos orais não exercem efeito deletério significativo sobre a microvasculatura retiniana semelhante ao observado em estados hiperglicêmicos.

A hipertensão crônica também tem sido associada à redução da densidade vascular da retina e aumento da ZAF (CHUA *et al.*, 2019; DONATI *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2019). Tais alterações podem ser detectadas por OCTA mesmo em pacientes normotensos sob tratamento farmacológico. O fato de o presente estudo não ter identificado alterações significantes nos grupos hormonais reforça a noção de que os efeitos dos contraceptivos orais, ao menos em mulheres saudáveis, não se assemelham à disfunção vascular induzida pela hipertensão.

O tabagismo crônico está associado a vasoconstrição, estresse oxidativo e inflamação crônica, mecanismos que afetam diretamente a perfusão retiniana. Estudos com OCTA demonstram que fumantes ativos apresentam redução da densidade vascular e aumento da ZAF, além de possível espessamento da retina perifoveal (DOGAN *et al.*, 2020; GOKMEN; OZGUR, 2023). Comparativamente, os contraceptivos orais, mesmo em uso contínuo, parecem ter efeitos menos pronunciados, reforçando sua relativa segurança em termos de função vascular ocular.

Esses achados também ressaltam a relevância de considerar o uso da OCTA em contextos clínicos específicos, particularmente em mulheres com comorbidades que irão iniciar contraceptivos orais. Condições sistêmicas como hipertensão arterial (CHUA *et al.*, 2019), diabetes tipo 2 (ALIBHAI *et al.*, 2018), obesidade (OZGUR; GOKMEN, 2023) e estados de maior risco trombótico (EICHINGER *et al.*, 2013) já foram associadas à maior vulnerabilidade microvascular. A obtenção de um registro basal da perfusão retiniana poderia auxiliar na identificação precoce de alterações sutis. Embora o presente estudo tenha incluído apenas mulheres saudáveis, a sensibilidade da OCTA para detectar microalterações sugere que sua aplicação em populações de maior risco pode ser

valiosa tanto para o acompanhamento quanto para a estratificação individualizada do risco vascular.

5.1 Considerações finais

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo observacional, o que impede a determinação de causalidade entre o uso de contraceptivos orais e as alterações retinianas observadas. Além disso, a variabilidade na formulação hormonal limita a análise de efeitos específicos de cada tipo de progestágeno ou combinação hormonal. Estudos futuros com amostras homogêneas, ou com subgrupos mais numerosos por tipo de formulação, podem lançar mais luz sobre essa questão.

Diante dessas limitações, futuros estudos podem contribuir para um melhor entendimento da relação entre contraceptivos hormonais e a circulação retiniana. Estudos prospectivos com acompanhamento longitudinal poderiam esclarecer se alterações vasculares podem ocorrer ou se agravar com o aumento do tempo de uso ou se são reversíveis após a suspensão.

A inteligência artificial, especialmente o uso de algoritmos de *deep learning* aplicados às imagens de OCTA, poderia melhorar a acurácia e padronização das análises, reduzir a variabilidade interobservador e permitir detecção precoce de alterações sutis.

Dada a relevância da retina como espelho da microcirculação sistêmica, investigações futuras nesse campo não apenas ampliarão o conhecimento oftalmológico, como também poderão contribuir para a compreensão dos riscos vasculares associados ao uso crônico de contraceptivos hormonais. Os achados do presente estudo, sugerem que, embora a vasculatura retiniana superficial e profunda pareça estável frente ao uso crônico de contraceptivos hormonais, alterações estruturais discretas da mácula podem surgir em usuárias de longo prazo. Tais dados reforçam a necessidade de investigações complementares, com seguimento longitudinal e avaliação funcional, para melhor compreensão das implicações clínicas dessas alterações.

Além disso, a utilização da angiotomografia por coerência óptica (OCTA) demonstrou-se uma ferramenta promissora, não invasiva e altamente sensível para a detecção precoce de alterações na vascularização retiniana. O presente estudo contribui com dados inéditos sobre os efeitos oculares dos contraceptivos orais e destaca a aplicabilidade da OCTA em contextos clínicos e de pesquisa.

6 CONCLUSÃO

O uso de contraceptivos orais não resultou em alterações significantes na ZAF ou na densidade vascular dos plexos capilares superficial e profundo. Entretanto, usuárias de COC apresentaram redução da espessura da coroide e da macula na região parafoveal inferior em comparação ao grupo COP. O tempo de uso dos COC não influenciou de forma consistente os parâmetros microvasculares, embora mulheres com mais de cinco anos de uso tenham exibido redução localizada da espessura macular. Por sua vez, o uso prolongado de COP (>2,6 anos) não se associou a mudanças relevantes na ZAF, na densidade vascular superficial ou na espessura macular, mas esteve relacionado à redução da densidade vascular do plexo capilar profundo na região parafoveal superior e ao aumento da espessura coroideana em relação ao grupo controle.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, R. S.; MISHRA, V. V.; AGGARWAL, S. V. Oral contraceptive pills: A risk factor for retinal vascular occlusion in in-vitro fertilization patients. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 6, n. 1, p. 79–81, 2013.
- ALIBHAI, A. Y.; MOULT, E. M.; SHAHZAD, R. *et al.* Quantifying Microvascular Changes Using OCT Angiography in Diabetic Eyes without Clinical Evidence of Retinopathy. **Ophthalmology Retina**, v. 2, n. 5, p. 418–427, 1 May 2018.
- ALLAF, A. M.; WANG, J.; SIMMS, A.-G. *et al.* Age-related alterations in retinal capillary function. **Microvascular Research**, v. 148, p. 104508, 1 Jul. 2023.
- AVILA, M.; LAVINSKY, J.; MOREIRA JUNIOR, C. A. **Retina e vítreo**. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2016.
- BAHAMONDES, L.; BAHAMONDES, M. V.; SHULMAN, L. P. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. **Human Reproduction Update**, v. 21, n. 5, p. 640–651, 2015.
- BHAVSAR, K. V.; LIN, S.; RAHIMY, E. *et al.* Acute Macular Neuroretinopathy: A Comprehensive Review of the Literature. **Survey of Ophthalmology**, v. 61, n. 5, p. 538–565, 1 Sep. 2016.
- BOWLING, B. **Kanski Oftalmologia Clínica: Uma abordagem sistêmica**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2016.
- CASALINO, G.; ARRIGO, A.; ROMANO, F. *et al.* Acute Macular Neuroretinopathy: Pathogenetic Insights from Optical Coherence Tomography Angiography. **British Journal of Ophthalmology**, v. 103, n. 3, p. 410–414, 1 Mar. 2019.
- CHEN, C.-L.; WANG, R. K. Optical Coherence Tomography Based Angiography [Invited]. **Biomedical Optics Express**, v. 8, n. 2, p. 1056–1082, 1 Feb. 2017.
- CHEN, C.-X.; LIU, M.-L.; CAO, K. *et al.* Diagnostic Value of Optical Coherence Tomography Angiography for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Ophthalmic Research**, v. 64, n. 5, p. 704–712, 2021.
- CHOW, D.; DE OLIVEIRA, P. R. C. **OCT Angiography**. Rio de Janeiro: Thieme, 2018.
- CHUA, J.; CHIN, C. W. L.; HONG, J. *et al.* Impact of Hypertension on Retinal Capillary Microvasculature Using Optical Coherence Tomographic Angiography. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 3, p. 572–580, Mar. 2019.
- DAVE, V. P.; PAPPURU, R. R.; GINDRA, R. *et al.* OCT angiography fractal analysis-based quantification of macular vascular density in branch retinal vein occlusion eyes. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 54, n. 3, p. 297–300, 2019.

DE CARLO, T. E.; ROMANO, A.; WAHEED, N. K. *et al.* A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). **International Journal of Retina and Vitreous**, v. 1, n. 1, p. 5, 15 Apr. 2015.

DE SOUZA, M. A. M.; De Souza ,B. M.; AND GEBER, S. Progesterone increases resistance of ophthalmic and central retinal arteries in climacteric women. **Climacteric**, v. 16, n. 2, p. 284–287, 1 Apr. 2013.

DOGAN, M.; AKDOGAN, M.; GULYESIL, F. F. *et al.* Cigarette smoking reduces deep retinal vascular density. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 103, n. 6, p. 838–842, 1 Nov. 2020.

DONATI, S.; MARESCA, A. M.; CATTANEO, J. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography and Arterial Hypertension: A Role in Identifying Subclinical Microvascular Damage? **European Journal of Ophthalmology**, v. 31, n. 1, p. 158–165, 1 Jan. 2021.

EICHINGER, S.; EVERS, J. L. H.; GLASIER, A. *et al.* Venous thromboembolism in women: A specific reproductive health risk. **Human Reproduction Update**, v. 19, n. 5, p. 471–482, 2013.

GHENCIU, L. A.; DIMA, M.; STOICESCU, E. R. *et al.* Retinal Imaging-Based Oculomics: Artificial Intelligence as a Tool in the Diagnosis of Cardiovascular and Metabolic Diseases. **Biomedicines**, v. 12, n. 9, p. 2150, 23 Sep. 2024.

GOKMEN, O.; OZGUR, G. The Effects of Chronic Smoking on Retinal Vascular Densities and Choroidal Thicknesses Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. **European Journal of Ophthalmology**, v. 33, n. 1, p. 455–462, 1 Jan. 2023.

GOLDMAN, D. R.; WAHEED, N. K.; DUKER, J. S. **Atlas de OCT em Retina**. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019.

GUO, X. F.; LI, Y. L.; ZHAO, B. W. Annular plane systolic excursion Z-scores in evaluation of heart systolic function of fetus with heart failure. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, p. 5301–5307, 2022.

HANUMUNTHADU, D.; SALEH, A.; FLOREA, D. *et al.* Biomarkers of macular neovascularisation activity using optical coherence tomography angiography in treated stable neovascular age related macular degeneration. **BMC Ophthalmology**, v. 23, p. 68, 14 Feb. 2023.

HIRANO, M.; TOSHIMA, S.; FUJIWARA, A. *et al.* Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, 2017.

ICOZ, M.; GURTURK-ICOZ, S. G.; KOLSUZ-KOLDAMCA, H. Effect of oral contraceptive pills on the retinal microvascular structure: An optical coherence tomography angiography study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 42, p. 103635, 1 Jun. 2023.

ICOZ, M.; YUZBASIOGLU, S. Evaluation of choroidal thickness and choroidal vascular index in patients using combined oral contraceptive pills. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 42, n. 4, p. 232–236, 2 Oct. 2023.

KHAN, H. A.; MEHMOOD, A.; KHAN, Q. A. *et al.* A major review of optical coherence tomography angiography. **Expert Review of Ophthalmology**, v. 12, n. 5, p. 373–385, 3 Jul. 2017.

KOUSTENIS, A.; HARRIS, A.; GROSS, J. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography: An Overview of the Technology and an Assessment of Applications for Clinical Research. **British Journal of Ophthalmology**, v. 101, n. 1, p. 16–20, 1 Jan. 2017.

LEE, W. H.; PARK, J.-H.; WON, Y. *et al.* Retinal Microvascular Change in Hypertension as Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 156, 17 Jan. 2019.

LIN, K.-Y.; HSIH, W.-H.; LIN, Y.-B. *et al.* Update in the Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Treatment of Diabetic Retinopathy. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 8, p. 1322–1325, 2021.

MADENDAG, Y.; ACMAZ, G.; ATAS, M. *et al.* The Effect of Oral Contraceptive Pills on the Macula, the Retinal Nerve Fiber Layer, and Choroidal Thickness. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 23, p. 5657–5661, 27 Nov. 2017.

MARCO, E. D.; AIELLO, F.; LOMBARDO, M. *et al.* A Literature Review of Hypertensive Retinopathy: Systemic Correlations and New Technologies. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 26, p. 6424–43, 2022.

MATTI, A. I.; LEE, A. W.; CHEN, C. S. Concurrent branch retinal vein occlusion and cerebral venous thrombosis from oral contraceptive pill use. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 45, n. 5, p. 541–542, 2010.

MITCHELL, P.; LIEW, G.; GOPINATH, B. *et al.* Age-Related Macular Degeneration. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10153, p. 1147–1159, 29 Sep. 2018.

NICHOLSON, L.; TALKS, S. J.; AMOAKU, W. *et al.* Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. **Eye**, v. 36, n. 5, p. 909–912, May 2022.

NOVAIS, E. A.; WAHEED, N. K. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Vein Occlusion. **Developments in Ophthalmology**, v. 56, 2016.

OWENS; S.L. Indocyanine green angiography. **Ophthalmology**, v. 105, n. 8, p. 1564–1569, 1998.

OZGUR, G.; GOKMEN, O. Associations between Body Mass Index and Choroidal Thickness, Superficial and Deep Retinal Vascular Indices, and Foveal Avascular Zone Measured by OCTA. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 42, p. 103515, Jun. 2023.

RIBEIRO, C. C. M.; SHIMO, A. K. K.; LOPES, M. H. B. de M. *et al.* Efeitos dos diferentes anticoncepcionais hormonais nos valores de pressão arterial da mulher. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 3, p. 1537–1543, 2018.

RIFKIN, L.; SCHAAL, S. Teenage Acute Macular Neuroretinopathy. **European Journal of Ophthalmology**, v. 22, n. 4, p. 674–676, 1 Jul. 2012.

RISPOLI, M.; SAVASTANO, M. C.; LUMBROSO, B. Capillary network anomalies in branch retinal vein occlusion on optical coherence tomography angiography. **Retina**, v. 35, n. 11, 2015.

SAMARA, W. A.; SAY, E. A. T.; KHOO, C. T. L. *et al.* Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. **Retina**, v. 35, n. 11, 2015.

SAMARA, W. A.; SHAHLAEE, A.; SRIDHAR, J. *et al.* Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography Features and Visual Function in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. **American Journal of Ophthalmology**, v. 166, 2016.

SARRAF, D.; RAHIMY, E.; FAWZI, A. A. *et al.* Paracentral Acute Middle Maculopathy: A New Variant of Acute Macular Neuroretinopathy Associated With Retinal Capillary Ischemia. **JAMA Ophthalmology**, v. 131, n. 10, p. 1275, 1 Oct. 2013.

SCHWARTZ, S.; GRZYBOWSKI, A.; WASINSKA-BOROWIEC, W. *et al.* Update on Pharmacologic Retinal Vascular Toxicity. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 32, p. 4694–4697, 2015.

SHAABAN, Y. M.; BADRAN, T. A. F. The effect of oral contraceptive pills on the macula, the retinal nerve fiber layer, the ganglion cell layer and the choroidal thickness. **BMC Ophthalmology**, v. 19, n. 1, p. 4–9, 2019.

SITRUK-WARE, R. Hormonal contraception and thrombosis. **Fertility and Sterility**, v. 106, n. 6, p. 1289–1294, 2016.

SPAIDE, R. F.; KLANCNIK, J. M.; COONEY, M. J. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. **JAMA Ophthalmology**, v. 133, n. 1, 2015.

STEPANOV, A.; HEJSEK, L.; JIRASKOVA, N. *et al.* Transient branch retinal artery occlusion in a 15-year-old girl and review of the literature. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 3, p. 508–511, 2015.

TAN, J. J.; HASSOUN, A.; ELMALEM, V. I. Cerebral venous sinus thrombosis with ophthalmic manifestations in 18-year-olds on oral contraceptives. **Clinical Pediatrics**, v. 53, n. 9, p. 826–830, 2014.

VENKATESH, R.; JOSHI, A.; MALTSEV, D. *et al.* Update on central retinal artery occlusion. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 72, n. 7, p. 945–955, Jul. 2024.

VESSEY, M. P.; HANNAFORD, P.; FRITH, P. *et al.* Oral contraception and eye disease: findings in two large cohort studies. **British Journal of Ophthalmology**, v. 82, n. 5, p. 538–542, 1998.

VIANA, L. C.; FARIA, M.; PETTERSEN, H. *et al.* Menstrual phase-related differences in the pulsatility index on the central retinal artery suggest an oestrogen vasodilatation effect that antagonizes with progesterone. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 283, n. 3, p. 569–573, 1 Mar. 2011.

WONG, W. L.; SU, X.; LI, X. *et al.* Global Prevalence of Age-Related Macular Degeneration and Disease Burden Projection for 2020 and 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Lancet. Global Health**, v. 2, n. 2, p. e106-116, Feb. 2014.

WONS, J.; PFAU, M.; WIRTH, M. A. *et al.* Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in retinal vein occlusion. **Ophthalmologica**, v. 235, n. 4, 2016.

WU, J.-H.; LIU, T. Y. A. Application of Deep Learning to Retinal-Image-Based Oculomics for Evaluation of Systemic Health: A Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 1, p. 152, 24 Dec. 2022.

YANG, F.; ZOU, W.; LI, Z. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography for Detection of Microvascular Changes in Early Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 40, n. 4, p. e3812, 2024.

YU, D. Y.; CRINGLE, S. J.; SU, E. N. Intraretinal oxygen distribution in the monkey retina and the response to systemic hyperoxia. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 46, n. 12, p. 4728–4733, 2005.

YÜCEL, O. E.; GÜNGÖR, I.; GÜL, A. *et al.* Papillophlebitis associated with the use of oral contraceptive: A case report. **Gynecological Endocrinology**, v. 31, n. 8, p. 601–603, 2015.

ZHU, Z.; WANG, Y.; QI, Z. *et al.* Oculomics: Current concepts and evidence. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 106, p. 101350, 1 May 2025.

APÊNDICE A — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – Título do projeto: AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS HORMONAIIS ORAIS.

2 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa estudar os vasos sanguíneos das camadas mais profundas do seu olho, para determinar se o uso dos anticoncepcionais pode ter algum efeito sobre estes vasos.

3 – Inicialmente, preencheremos uma ficha que contém dados da sua identificação e em seguida será realizado exame oftalmológico.

4 – Para a realização do exame, serão utilizados alguns colírios e alguns deles podem dar uma leve sensação de ardor, também será induzida midríase, com conseqüente baixa visual transitória que cessa em alguns minutos. Será feito um exame oftalmológico completo e depois será realizada a Angiografia por Tomografia de Coerência Óptica. Neste exame, não será utilizada nenhuma substância injetada na veia. Você ficará de frente para o aparelho e será pedido algumas vezes que você fixe olhar num ponto e permaneça alguns segundos sem piscar os olhos.

5 – Este procedimento não acarreta riscos ou danos para você.

6 – Não há benefício direto para a participante. Trata-se de estudo experimental para investigar a associação entre o uso de anticoncepcionais e doenças vasculares da retina, o que pode auxiliar na escolha do método contraceptivo.

7 – Em qualquer etapa deste estudo você poderá ter acesso aos profissionais envolvidos na pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 – Direito de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Existe o risco de quebra no sigilo dos dados, mas serão tomadas todas as medidas para que isso não aconteça;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação

financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), a participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS ORAIS”.

Eu discuti com o pesquisador, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da paciente Data / /

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE CONTRACEPTIVOS ORAIS

Data: ____ / ____ / ____
 Nome: _____
 Idade: _____ anos Data de nascimento: ____ / ____ / ____
 Endereço: _____
 Fone: (____) _____ E-mail: _____
 G ____ P ____ A ____ Data do último parto/abortamento: _____
 Contraceptivo oral combinado () Progestágeno () Não usuária ()
 Nome comercial ou composição do contraceptivo: _____
 Tempo de uso: _____
 Peso (kg): _____ Altura (m): _____ IMC: _____
 Raça: () branca () parda () negra () indígena
 Outras medicações em uso: _____

EXAME OFTALMOLÓGICO

	Esférico	Cilíndrico	Eixo	AV em LOGMAR	Tonometria
OD					
OE					

Adição: _____

Biomicroscopia: _____


Fundoscopia: _____

OCT E OCTA

PARÂMETRO	OD	OE
ZAF (área)		
ZAF (per)		
ZAF (circ)		
DV – PCS		
DV – PCP		
EMC (fóvea)		
EC		
DVPCS (parafóvea) superior		

DVPCS (parafóvea) inferior		
DVPCS (parafóvea) nasal		
DVPCS (parafóvea) temporal		
DVPCS (parafóvea) central		
DVPCP (parafóvea) superior		
DVPCP (parafóvea) inferior		
DVPCP (parafóvea) nasal		
DVPCP (parafóvea) temporal		
DVPCP (parafóvea) central		
QIOCT: índice de qualidade da OCT		
QIOCTA: índice de qualidade da OCTA		
DVTS: densidade vascular total superficial		
DVTP: densidade vascular total profunda		
INNERS (parafovea total): inner superficial		
FULLS (fóvea + parafóvea): full superficial		
METSUPS: metade superior superficial		
METINFS: metade inferior superficial		
INNERP: inner profundo		
FULLP: full profundo		
METSUPP: metade superior profundo		
METINFP: metade inferior profundo		
EPARFS: espessura parafoveal superior		
EPARFI: espessura parafoveal inferior		
EPARFT: espessura parafoveal temporal		
EPARFN: espessura parafoveal nasal		
EPERFS: espessura perifoveal superior		
EPERFI: espessura perifoveal inferior		
EPERFN: espessura perifoveal nasal		
EPERFT: espessura perifoveal temporal		

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>UFC - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ /</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>								
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP								
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA								
<p>Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA VASCULARIZAÇÃO RETINIANA POR MEIO DA ANGIOGRAFIA POR TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓPTICA EM USUÁRIAS DE</p> <p>Pesquisador: ALANA FERREIRA GOMES DIAS</p> <p>Área Temática:</p> <p>Versão: 2</p> <p>CAAE: 55193422.1.0000.5054</p> <p>Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ</p> <p>Patrocinador Principal: Financiamento Próprio</p>								
DADOS DO PARECER								
Número do Parecer: 5.360.994								
<p>Apresentação do Projeto:</p> <p>Contraceptivos orais (CO) oferecem regulação de fertilidade segura, eficaz e reversível. Desde a aprovação da primeira pílula CO na década de 1960, este método tem sido o método de planejamento familiar mais comumente prescrito. Esse tipo de medicamento consiste na formulação combinada de um estrógeno e um progestágeno ou em apresentações simples de progestágeno isolado. Desde o início de sua utilização, os COCs foram associados a diversas patologias oculares, principalmente doenças vasculares retinianas. Este projeto tem como objetivo avaliar a vasculatura retiniana por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica em usuárias de contraceptivos orais. Será realizado um estudo transversal, comparando vários parâmetros da angiografia por tomografia de coerência óptica em 03 grupos de mulheres: usuárias de contraceptivos orais combinados (G1), usuárias de contraceptivos de progestágeno (G2) e não usuárias de contracepção hormonal (G3). Serão utilizadas análises de variâncias (ANOVA) para a comparação entre os grupos. Posteriormente às ANOVAs serão realizadas comparações múltiplas de Tukey (dados paramétricos) e Dunnet (dados não paramétricos).</p>								
<p>Objetivo da Pesquisa:</p> <p>Objetivo Primário:</p> <p>Avaliar a vasculatura retiniana por meio da angiografia por tomografia de coerência óptica em</p>								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000</td> <td style="border: none;">CEP: 60.430-275</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Rodolfo Teófilo</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: CE</td> <td style="border: none;">Município: FORTALEZA</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (85)3366-8344</td> <td style="border: none;">E-mail: comepe@ufc.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000	CEP: 60.430-275	Bairro: Rodolfo Teófilo		UF: CE	Município: FORTALEZA	Telefone: (85)3366-8344	E-mail: comepe@ufc.br
Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000	CEP: 60.430-275							
Bairro: Rodolfo Teófilo								
UF: CE	Município: FORTALEZA							
Telefone: (85)3366-8344	E-mail: comepe@ufc.br							
Página 01 de 04								

Continuação do Parecer: 5.360.994

usuárias de contraceptivos orais.

Objetivo Secundário:

Aferir os parâmetros da zona avascular foveal (ZAF) no plexo vascular superficial (PVS), espessura macular central (EMC), espessura da coroide (EC), o percentual de densidade de perfusão do plexo vascular superficial (PVS) e plexo vascular profundo (PVP) em um grupo de pacientes que nunca utilizaram contraceptivos hormonais, grupo de usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados e outro grupo de pacientes que utilizam contraceptivos orais somente de progestágenos. Comparar os achados entre os grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As mesmas podem apresentar leve desconforto (sensação de ardor) passageiro ao serem instilados os colírios e, devido ao quadro de midríase, terão baixa da acuidade visual transitória. Existe o risco de quebra de sigilo dos dados, mas serão tomadas todas as medidas possíveis para minimizar este risco.

Benefícios:

A pesquisa contribuirá para o conhecimento na área de oftalmologia e permitirá avaliação oftalmológica em população sem acesso ao exame e, em caso de detecção de alteração, contribuir para o tratamento e o acompanhamento adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa contribuirá para o conhecimento na área de oftalmologia e permitirá avaliação oftalmológica em população sem acesso ao exame e, em caso de detecção de alteração, auxiliar no tratamento e o acompanhamento adequado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Ao final da pesquisa enviar o relatório final ao comitê de ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 5.360.994

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1517752.pdf	19/04/2022 16:13:43		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	19/04/2022 16:13:12	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_de_anuencia.pdf	15/04/2022 11:17:21	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_JAN.pdf	15/04/2022 11:16:06	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_TCLE.pdf	15/04/2022 11:15:39	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Outros	carta_apreciacao.pdf	20/01/2022 20:23:07	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Declaração de concordância	declaracao_concordancia.pdf	20/01/2022 20:21:41	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Orçamento	declaracao_orcamento.pdf	19/01/2022 21:23:25	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Outros	termo_de_compromisso.pdf	19/01/2022 21:19:26	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/01/2022 20:27:52	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito
Outros	INST_COLETA_DE_DADOS.pdf	09/01/2022 12:28:59	ALANA FERREIRA GOMES DIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 5.360.994

FORTALEZA, 20 de Abril de 2022

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-275
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8344 E-mail: comepe@ufc.br