

Achados estruturais obtidos através de Tomografia de Coerência Ótica e Ressonância Magnética no Glaucoma: Uma Revisão Sistemática

Structural findings obtained through Optic Coherence Tomography and Magnetic Resonance in Glaucoma: A Systematic Review

Joana Rita Creado¹ , Marco Caetano¹ , Pedro Camacho^{1,2*} 

¹H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal.

²iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, NMS, FCM, Universidade NOVA de Lisboa, Lisbon 1150-82, Portugal

*Autor correspondente/Corresponding author: pedro.camacho@estesl.ipl.pt

Recebido/Received: 11-09-2024; Revisto/Revised: 05-11-2024; Aceite/Accepted: 28-01-2025

Resumo

Introdução: A tomografia de coerência ótica (OCT) é essencial na avaliação da neuropatia ótica glaucomatosa (NOG), especialmente nas fases assintomáticas pela análise da camada de células ganglionares da retina (CCGR) e da camada de fibras nervosas da retina (CFNR). Contudo, a correlação entre os achados da ressonância magnética (RM) e os biomarcadores estruturais obtidos pela OCT permanece indefinida. **Objetivo:** Estudar a associação entre os achados da RM e OCT através de uma revisão sistemática, visando clarificar a relevância na deteção precoce de alterações no sistema visual da NOG. **Métodos:** Seguindo as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane Library, utilizando diversas combinações de palavras-chave relacionadas com OCT, RM e glaucoma, o que resultou na identificação inicial de 719 artigos. De forma independente, dois investigadores, após a identificação e remoção de artigos duplicados, e aplicação dos critérios de elegibilidade selecionaram 28 artigos para a avaliação e extração de dados. **Resultados:** Os achados estruturais na RM aparentam estar associados a alterações na CFNR e do campo visual, enquanto os achados metabólicos sugerem uma relação com a CCGR. Na RM, os achados estruturais mais relevantes incluíram a redução de áreas específicas do córtex visual, como da área de V2, bem como a diminuição da altura e do volume do núcleo geniculado lateral. **Conclusões:** A combinação da RM com os achados estruturais da OCT demonstra um potencial promissor que merece ser explorado, especialmente nas fases iniciais da doença.

Palavras-chave: Glaucoma, Ressonância Magnética, Tomografia de Coerência Ótica, Revisão Sistemática.

Abstract

Introduction: Optical coherence tomography (OCT) is essential for evaluating glaucomatous optic neuropathy (GON), especially in asymptomatic stages, through the analysis of the retinal ganglion cell layer (RGCL) and retinal nerve fiber layer (RNFL). However, the correlation between magnetic resonance imaging (MRI) findings and structural biomarkers obtained using OCT remains undefined. **Objective:** To study the association between MRI and OCT findings through a systematic review with the aim of clarifying their relevance in the early detection of changes in the visual system in GON. **Methods:** Following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, a systematic literature review was conducted in the PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases, using various combinations of keywords related to OCT, magnetic resonance imaging, and glaucoma, resulting in the initial identification of 719 articles. After identifying and removing duplicate articles and applying the eligibility criteria, two independent researchers selected 28 articles for data evaluation and extraction. **Results:** Structural MRI findings appear to be mainly associated with changes in the RNFL and visual field, while metabolic findings suggest a relationship with RGCL. On MRI, the most relevant structural findings included the reduction of specific areas of the visual cortex, such as the V2 area, as well as decreased height and volume of the lateral geniculate nucleus. The most significant metabolic findings were disruption indices and changes in cerebral blood flow. **Conclusions:** The combination of MRI and structural findings from OCT demonstrates promising potential that deserves exploration, especially in the early stages of the disease.

Keywords: Glaucoma, Magnetic Resonance, Optical Coherence Tomography, Systematic Review.

1. INTRODUÇÃO

A neuropatia ótica glaucomatosa (NOG) é a segunda principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos, e afeta cerca de 57,5 milhões de pessoas em todo o mundo. Na Europa, aproximadamente 7,8 milhões de indivíduos são afetados pelo glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) (Allison et al., 2020), com impacto económico, social e de saúde significativos. No Reino Unido, os pacientes cegos (independentemente da etiologia) representam um custo direto anual de £735 milhões e um custo indireto de £5,65 milhões. (Allison et al., 2020; Pezzullo et al., 2018; Silva et al., 2021)

A NOG é caracterizada por lesões crónicas e progressivas das células ganglionares da retina (CGR) e dos seus axónios, que compõem a camada de fibras nervosas da retina (CFNR). Como resultado destas alterações estruturais desenvolve-se uma perda progressiva, silenciosa e irreversível do campo visual (CV) (Fukuda et al., 2018; Zhang et al., 2012), o que torna o diagnóstico precoce um importante desafio (Mariotoni et al., 2021a).

Embora a relevância da avaliação e monitorização da pressão intraocular (PIO) seja inquestionável (Sarossy et al., 2021), alguns pacientes apresentam degradação contínua do CV, CFNR e CGR, mesmo com valores de PIO controlados. Assim, a abordagem clássica de avaliação do CV, ou mesmo com a utilização de métodos mais recentes para avaliar os danos estruturais nos axónios e nas células ganglionares através da tomografia de coerência ótica (OCT) pode ser insuficiente para explicar a progressão da doença. O foco primário nas estruturas intraoculares, pode subvalorizar alterações intracranianas cruciais com possível relevância no desenvolvimento e progressão precoce da doença (Esporcatte & Tavares, 2016; Nuzzi et al., 2020; Sartoretti et al., 2019; Aksoy et al., 2019).

Alterações no córtex visual e na via ótica já foram descritas em estudos experimentais (Li et al., 2020; Furlanetto et al., 2018). Entre os principais achados destacam-se a degeneração e a contração volumétrica de áreas específicas, bem como a redução do número de neurónios no córtex visual e no núcleo geniculado lateral. Estes achados sugerem mecanismos de degeneração trans-sináptica e anomalias no fluxo axonal e na microestrutura do córtex visual dos pacientes com glaucoma que precedem as alterações tradicionalmente detetadas pelo CV ou mesmo pelo OCT. No estudo de Wang et al. (2019) foi descrito que a ressonância magnética funcional (fMRI) pode avaliar alterações funcionais no cérebro associadas ao desenvolvimento do glaucoma, evidenciando diferenças na homogeneidade regional (ReHo) em várias regiões cerebrais (Ciò et al., 2020; Esporcatte & Tavares, 2016; Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešták et al., 2020; T. Li et al., 2020; Y. Wang et al., 2019; Zhang et al., 2012).

Os avanços na tecnologia de ressonância magnética (RM), incluindo o desenvolvimento de pequenas bobinas de radiofrequência (RF) de superfície, permitem atualmente uma visualização detalhada e *in vivo* de todo o olho, possibilitando aquisições com maior intensidade de campo e aumentando a resolução espacial. Além disso, técnicas de neuroimagem, como a imagem por tensor de difusão (DTI) e a fMRI, têm sido utilizadas para avaliar a integridade da substância branca *in vivo*. (Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešták et al., 2020; Zhang et al., 2012; Martucci et al., 2023)

Devido às revisões sistemáticas (RS) existentes estarem

1. INTRODUCTION

Glaucomatous optic neuropathy (GON) is the second leading cause of irreversible blindness in developed countries, affecting 57.5 million people worldwide. In Europe, approximately 7.8 million individuals are affected by primary open-angle glaucoma (POAG) (Allison et al., 2020), which likely results in significant economic, social, and healthcare burdens. In the UK, blind patients (regardless of etiology) incur an annual direct cost of £735 million and an indirect cost of £5.65 million. (Allison et al., 2020; Pezzullo et al., 2018; Silva et al., 2021)

GON is characterized by chronic and progressive damage to the retinal ganglion cells (RGCs) and their axons, which comprise the retinal nerve fiber layer (RNFL). Despite these structural changes, silent, progressive, and irreversible visual field (VF) loss can occur (Fukuda et al., 2018; Zhang et al., 2012), making early diagnosis challenging (Mariotoni et al., 2021a).

Although the disease becomes more straightforward to monitor in its later stages (Sarossy et al., 2021), some patients experience continuous degradation of VF, RNFL, and RGCs, even when intraocular pressure (IOP) is well controlled. Thus, the classical approach to visual field evaluation, or even more recent methods assessing ganglion cell and axonal damage via optical coherence tomography (OCT), may sometimes be insufficient to fully explain disease progression. By focusing primarily on intraocular structures, crucial changes in intracranial structures that may play a key role in the early development and progression of the disease can be overlooked (Esporcatte & Tavares, 2016; Nuzzi et al., 2020; Sartoretti et al., 2019; Aksoy et al., 2019).

Changes in the visual cortex and visual pathways have already been described in experimental studies (Li et al., 2020; Furlanetto et al., 2018). Key findings include degeneration and volume contraction of specific areas and a reduction in the number of neurons in the visual cortex and lateral geniculate nucleus. These findings suggest trans-synaptic degeneration and abnormalities in glaucoma patients' axonal flow and microstructure in the visual cortex preceding traditional OCT and VF changes. Wang et al. (2019) demonstrated that functional magnetic resonance imaging (fMRI) can assess functional brain changes in glaucoma development, showing differences in regional homogeneity (ReHo) across various brain regions (Ciò et al., 2020; Esporcatte & Tavares, 2016; Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešták et al., 2020; T. Li et al., 2020; Y. Wang et al., 2019; Zhang et al., 2012).

Advances in MRI technology, including the development of minor surface radio frequency (RF) coils, now allow for detailed *in vivo* visualization and study of the entire eye by enabling acquisition with higher field intensity and increasing spatial resolution. We can also obtain more information through neuroimaging techniques, such as DTI and fMRI, which have been used to evaluate the integrity of white matter *in vivo*. (Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešták et al., 2020; Zhang et al., 2012; Martucci et al., 2023)

Given these developments and the fact that existing systematic reviews are outdated and do not comprehensively

desatualizadas, não abordarem este tema de forma compreensiva, e não relacionarem os achados da RM com o OCT surgiu a necessidade de aprofundar esta área de conhecimento impulsionada pelos avanços recentes da tecnologia do diagnóstico pela imagem. Assim, esta RS tem como objetivo compilar estudos relevantes que caracterizem os achados estruturais obtidos através da OCT e da RM em pacientes com GPAA, avaliando a aplicação clínica e o possível impacto da combinação destes dois métodos complementares de diagnóstico. (Fukuda et al., 2018; Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešťák et al., 2020; Zhang et al., 2012)

Neste sentido foram definidos os seguintes objetivos específicos: (1) identificar e comparar os achados da OCT e da RM no GPAA, (2) caracterizar os achados mais frequentes da RM nas fases iniciais do GPAA e (3) descrever os achados mais comuns da RM nas fases avançadas do GPAA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações estabelecidas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P). O protocolo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o ID CRD42021284152. O estudo teve como objetivo responder à seguinte questão de investigação: "Qual é a relação entre os achados estruturais nos estágios iniciais e avançados da neuropatia óptica glaucomatosa identificados através de OCT e da RM?"

A pesquisa bibliográfica foi iniciada em 2022, concluída em 2023 e atualizada em maio de 2024. Foram utilizadas várias bases de dados para identificar e selecionar artigos relevantes, incluindo MEDLINE (via NLM PubMed), Scopus e a Cochrane Library. As equações de pesquisa utilizadas estão disponíveis no Material Suplementar 1 (MS1). Embora o estudo tenha sido inicialmente concebido para abranger um período de 10 anos, a escassez de estudos teve como consequência o aumento do intervalo temporal (2009 a 2024).

Os avanços na tecnologia da OCT, especialmente na tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT), melhoraram significativamente a prática clínica ao permitir avaliações estruturais detalhadas da cabeça do nervo ótico, da CFNR e das alterações precoces nas camadas das células ganglionares da retina. Esse progresso tecnológico pode, em parte, explicar a lacuna observada na integração dessas áreas do conhecimento.

No entanto, ainda existem lacunas significativas na compreensão da progressão do glaucoma, especialmente em pacientes que, apesar de terem a pressão intraocular (PIO) controlada, continuam a apresentar perda de campo visual e progressão para cegueira. Isso ressalta a participação de outros mecanismos e a relevância potencial da investigação de alterações estruturais adicionais. Este trabalho, portanto, aborda uma área de investigação crítica e promissora, com grande potencial para avanços na compreensão clínica e na detecção da progressão da doença.

Após a identificação dos artigos, estes foram importados para a plataforma online *Systematic Reviews Web Application* (Rayyan QCRI), onde foram avaliados de forma independente por todos os membros da equipa. Apenas artigos publicados em

address this topic, it is essential to investigate the role of combining MRI with OCT. This approach can identify concordance between intraocular (OCT) and extraocular/intracranial (MRI) findings. Therefore, this systematic review aims to compile relevant studies that characterize the structural findings obtained through OCT and MRI in POAG patients and clarify the clinical application and impact of combining these two complementary diagnostic methods. (Fukuda et al., 2018; Kosior-Jarecka et al., 2020; Lešťák et al., 2020; Zhang et al., 2012)

This systematic review (SR) aimed explicitly to (1) identify and compare OCT and MRI findings in POAG, (2) assess the most frequent MRI findings in the early stages of POAG, and (3) examine the most common MRI findings in the advanced stages of POAG.

2. MATERIAL AND METHODS

This systematic review followed the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P). The protocol was registered on the PROSPERO platform under ID CRD42021284152. The study aims to address the following research question: "What is the relationship between structural findings in the early and advanced stages of glaucomatous optic neuropathy (GON) as identified through OCT and MRI?"

The literature search began in 2022, was completed in 2023, and updated in May 2024. Multiple databases were utilized to identify and select relevant articles, including MEDLINE (via NLM PubMed), Scopus, and the Cochrane Library. The keywords used in the search strategy are available in Supplementary Material 1 (SM1). Although the study was initially designed to cover 10 years, the scarcity of studies prompted us to extend the timeframe, ultimately including studies published between 2009 and 2024. Advances in OCT technology, mainly spectral-domain OCT, have significantly enhanced clinical practice by enabling detailed structural assessments of the optic nerve head, retinal nerve fiber layer (RNFL), and early changes in retinal ganglion cell layers. This technological progress may partially explain the observed gap in the integration of these areas of knowledge.

However, significant gaps persist in understanding glaucoma progression, especially in patients who, despite having controlled intraocular pressure, continue to experience visual field loss and progress to blindness. This highlights the involvement of other mechanisms and the potential relevance of investigating additional structural changes. This work, therefore, addresses a critical and promising area of research with substantial potential for advancing clinical understanding and outcomes. Following the identification of articles, they were imported into the online platform Systematic Reviews Web Application (Rayyan QCRI), where all the team members independently reviewed them. Only articles published in English or Portuguese were considered eligible for inclusion.

During the initial screening phase, the titles and abstracts of the articles were evaluated. In the second phase, the full texts of the potentially eligible articles were reviewed

inglês ou português foram considerados elegíveis para inclusão.

Durante a fase inicial de triagem, os títulos e resumos dos artigos foram avaliados. Na segunda fase, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram analisados em detalhe. Ambas as fases foram conduzidas de forma independente, e quaisquer discrepâncias ou incertezas foram discutidas entre os membros de equipa sobre a inclusão ou exclusão dos artigos.

2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A inclusão ou exclusão dos artigos foi decidida com base nos critérios estipulados. Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) Estudos não relacionados com neuropatia óptica glaucomatosa (NOG); (2) Estudos centrados na estrutura ou função retiniana em participantes sem NOG; (3) Estudos que relatassem resultados de diferentes técnicas de diagnóstico por RM; (4) Cartas, comentários, editoriais, revisões e meta-análises; (5) Artigos publicados antes de 2009.

Foram considerados elegíveis 120 estudos que relataram resultados de diferentes técnicas de RM realizadas em pacientes com NOG. Os estudos selecionados incluíram abordagens experimentais, observacionais, transversais, de coorte e caso-controlo.

2.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Os investigadores seguiram as recomendações da avaliação da qualidade (CASP) para ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controlo, para avaliar a qualidade e o risco de viés dos diferentes estudos. Além disso, os critérios do *Effective Public Health Practice Project* (EPHPP) foram utilizados para avaliar estudos transversais.

Durante o processo de avaliação da qualidade dos artigos, identificaram-se diferenças entre os sistemas CASP e o EPHPP. O EPHPP fornece um sistema de pontuação para cada domínio e uma classificação global da qualidade do estudo. Em contraste, o CASP adota uma abordagem narrativa e exploratória, focada na reflexão crítica detalhada em vez de uma pontuação numérica. Devido a estas diferenças, optou-se por incluir apenas artigos que obtiveram uma classificação positiva em mais de 50% dos itens avaliados no CASP, juntamente com as pontuações atribuídas pelo EPHPP.

Foram avaliados nove tópicos:

1. Validade do Estudo: O EPHPP avalia o desenho do estudo, o cegamento e o controlo de variáveis de confusão. O CASP examina a adequação e robustez da metodologia, incluindo randomização (se aplicável), cegamento e outros aspetos relacionados com a validade.
2. Avaliação do Viés: O EPHPP avalia viés de seleção e a representatividade da amostra. O CASP considera se os participantes foram recrutados de forma adequada e se algum viés de seleção pode afetar os resultados.
3. Fatores de Confusão: O EPHPP avalia a identificação e o controlo de variáveis de confusão na análise. O CASP examina se todos os fatores de confusão críticos foram considerados.
4. Métodos de Recolha de Dados: O EPHPP analisa a confiabilidade e validade das ferramentas de recolha

in detail. Both phases were conducted independently, and any discrepancies or uncertainties were discussed among the teams to reach a consensus on the inclusion or exclusion of articles.

2.1 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

The inclusion or exclusion of articles was decided according to the stipulated inclusion and exclusion criteria. Exclusion criteria were as follows: 1. study outcomes rather than GON; 2. studies investigating retinal structure or function among non-glaucomatous participants; 3. studies reporting results from diagnostic tests other than MRI; and 4. letters, comments, editorials, reviews, and meta-analyses; and 5—articles with publication dates older than 2009.

120 Studies were eligible for inclusion if they reported results from different MRI techniques performed on GON patients. The studies included were experimental, observational, cross-sectional, cohort, and case-control.

2.2 QUALITY ASSESSMENT

The reviewers followed the Critical Appraisal Skills Program (CASP) for clinical trials, cohorts, and case controls to assess the quality and risk of bias of the different studies. Additionally, Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool criteria were used for cross-sectional studies.

During the quality assessment of the articles, we encountered differences between the two systems. The EPHPP provides a scoring system for each domain and an overall rating of study quality. At the same time, the CASP is more narrative and exploratory, focusing on detailed critical thinking rather than a numeric score. Due to these differences, we opted to include only articles that achieved a positive classification of more than 50% of the items assessed using CASP, in conjunction with the scores obtained from the EPHPP.

The nine following topics were assessed:

1. Study Validity: EPHPP evaluates study design, blinding, and control of confounding variables, and CASP focuses on the appropriateness and robustness of the methodology, including randomization (if applicable), blinding, and other validity-related aspects.
2. Bias Assessment: EPHPP Assesses selection bias and how representative the sample is, and CASP evaluates whether participants were recruited appropriately and whether selection biases could affect the results.
3. Confounding Factors: EPHPP includes an item on how confounders are identified and controlled in the analysis; CASP Examines whether all critical confounding factors were considered and accounted for.
4. Data Collection Methods: EPHPP assesses the reliability and validity of data collection tools, and CASP considers whether the measurement methods are appropriate and reliable for the research question.

de dados. O CASP avalia se os métodos de medição são apropriados e fiáveis para a questão de investigação.

5. Descrição dos resultados: O EPHPP verifica a clareza e precisão dos resultados descritos e sua fundamentação nos dados apresentados. O CASP examina a credibilidade dos resultados, sua relevância e precisão (ex.: intervalos de confiança).
6. Aplicabilidade e Relevância: O EPHPP avalia a generalização dos achados para outras populações. O CASP analisa se os achados são aplicáveis à população específica do estudo.
7. Considerações Éticas: Ambos os instrumentos verificam se questões éticas, como consentimento informado e aprovação ética, foram abordadas.
8. Limitações do Estudo: O EPHPP identifica as fraquezas no desenho e na execução do estudo. O CASP incentiva a reflexão crítica sobre possíveis limitações, vieses ou conflitos de interesse.
9. Acompanhamento e Abandono: O EPHPP inclui um item que avalia taxas de desistência e sua adequação na análise. O CASP considera se o acompanhamento foi completo e se as desistências poderiam introduzir vieses nos resultados.

Todos os dados extraídos dos artigos foram compilados, analisados e representados em tabelas, permitindo comparação sistemática entre os estudos.

2.3 ESTRATÉGIA PICO

A pesquisa desta RS foi desenvolvida de acordo na estratégia PICO, onde: (P) refere-se à população ou paciente; (I) refere-se à intervenção ou exposição; (C) diz respeito à comparação; (O) refere-se aos resultados. A população incluída consistiu em pacientes diagnosticados com glaucoma primário de ângulo aberto. A intervenção considerou pacientes com GPAA que realizaram OCT. Os comparadores foram pacientes com GPAA que realizaram RM. Por fim, os resultados/outcomes analisados incluíram: Camada de fibras nervosas da retina/camada de células ganglionares da retina; Diâmetro do disco ótico (DDO); Degeneração/tortuosidade do nervo ótico; e Volume do córtex visual e do corpo geniculado lateral.

As técnicas de neuroimagem por RM incluídas nesta pesquisa foram as seguintes: Ressonância magnética por tensor de difusão (DT-MRI/DTI); Morfometria baseada em vóxeis (VBM); Morfometria baseada na superfície (SBM); fMRI; fMRI em estado de repouso (rs-fMRI); Espectroscopia por ressonância magnética (MRS).

3. RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Neste trabalho foram analisados 719 estudos utilizando a estratégia de pesquisa descrita anteriormente. No final do processo de seleção, 28 estudos foram incluídos nesta RS. O diagrama de fluxo PRISMA 2020, conforme ilustrado na Figura 1, apresenta todo o processo de triagem realizado.

5. Outcome Reporting: EPHPP reviews the clarity and accuracy of reported outcomes and their support by data, and CASP: Focuses on the credibility of the results, their significance, and the precision of outcomes (e.g., confidence intervals, effect sizes).
6. Applicability and Relevance: EPHPP examines the generalizability of findings to other populations or settings, and CASP considers whether the findings apply to the specific population or context of interest.
7. Ethical Considerations: Both tools consider whether ethical issues, such as informed consent and ethical approval, were addressed.
8. Study Limitations: EPHPP identifies weaknesses in study design and execution, and CASP Encourages reflection on potential limitations, biases, or conflicts of interest.
9. Dropouts and Follow-up: EPHPP includes an item on withdrawals and dropouts, assessing whether these were adequately addressed, and CASP: Considers whether follow-up was complete and whether dropouts could bias the results.

All the data found in the articles were gathered, analyzed, and represented in the form of tables where they were compared with each other.

2.3 PICO STRATEGY

The population for this systematic review was determined based on the PICO strategy, where (P) refers to the population or patient, (I) refers to intervention or exposure, (C) relates to comparison, and (O) refers to an outcome. The population included patients diagnosed with POAG; the intervention included patients diagnosed with POAG who underwent OCT; the comparators were patients diagnosed with POAG who underwent MRI, and, finally, the outcomes were RNFL/RGCL, optic disc diameter OCT degeneration/tortuosity of the optic nerve, and volume of the visual cortex and lateral geniculate body (MRI).

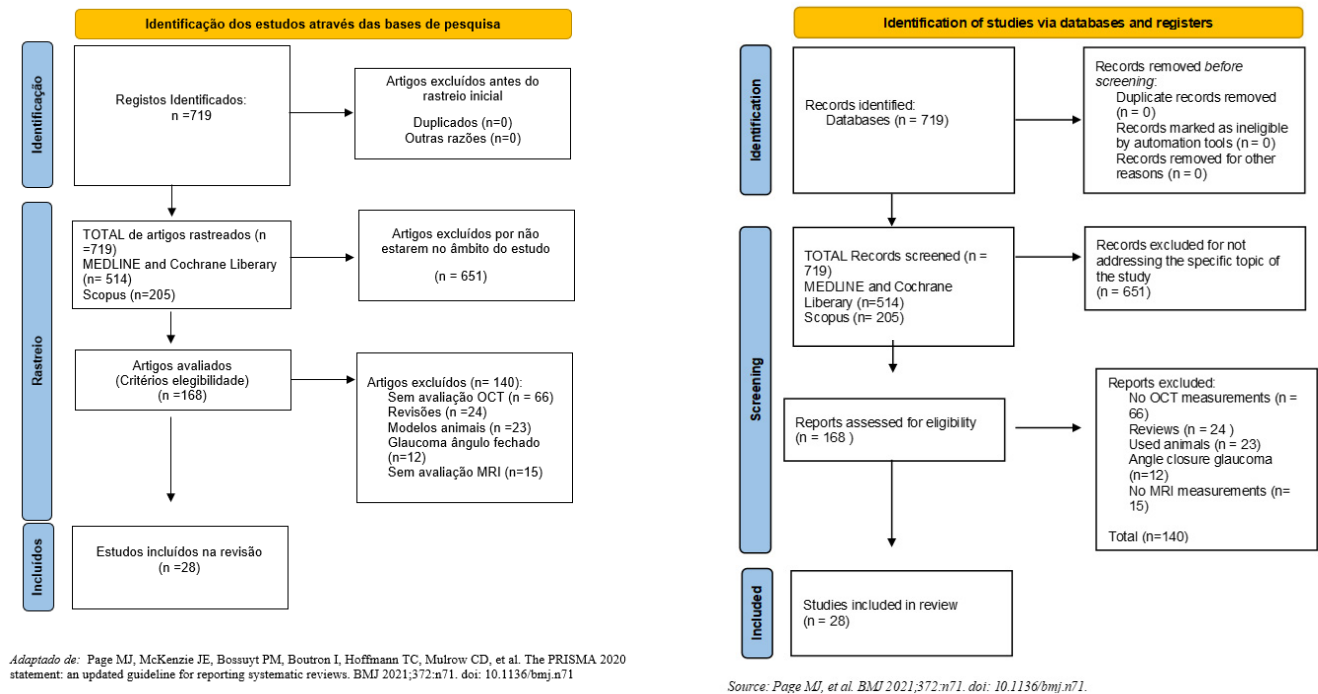
The neuroimaging MRI techniques included in this search were as follows: Diffusion tensor MRI (DT MRI/DTI); Voxel-based Morphometry (VBM); Surface-based Morphometry (SBM); Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI); Resting-state fMRI (rs-fMRI); Magnetic resonance spectroscopy (MRS).

3. RESULTS

3.1 STUDY SELECTION AND CHARACTERISTICS

In total, 719 studies were screened using the search strategy described above. At the end of the selection process, 28 patients were included in this systematic review. The 2020 Prisma flow diagram, presented in Figure 1, provides all the details of the screening process.

Of the 28 studies included in this review, 13 ($\approx 46\%$) focused



Figura/Figure 1: Diagrama PRISMA 2020/PRISMA 2020 flow diagram.

Dos 28 estudos incluídos nesta revisão, 13 (≈ 46%) focaram-se em modificações/alterações estruturais, enquanto 15 estudos (≈ 53%) investigaram modificações/alterações funcionais, destacando as mudanças cerebrais associadas à degeneração glaucomatosa.

No total, foram analisados 1.321 participantes, dos quais 781 eram pacientes com glaucoma e 540 eram participantes que constituíram o grupo de controlo saudável.

Doze estudos analisaram exclusivamente pacientes com GPAA, dois estudos focaram-se no glaucoma normotensional (GNT) e 14 estudos incluíram pacientes com GPAA ou GNT.

Informações detalhadas sobre os estudos estão apresentados nas Tabelas 1 e 2: Tabela 1 apresenta o título de cada artigo, autores, desenho do estudo e população analisada; e a Tabela 2 resume os métodos, objetivos e principais resultados de cada estudo.

on structural abnormalities/parameters, while 15 studies (≈ 53 %) examined functional abnormalities/parameters, highlighting brain changes following glaucomatous degeneration. A total of 1,321 participants were included, with 781 patients with glaucoma and 540 healthy controls.

Twelve studies exclusively examined patients with POAG, while two focused on normal tension glaucoma (NTG), the latter being less frequently studied. The remaining 14 studies included patients with either POAG or NTG. Detailed information is provided in Tables 1 and 2. Table 1 outlines each article's title, authors, study design, and population, while Table 2 summarizes each study's methods, objectives, and key results. The severity or progression of glaucoma ranged from early to advanced stages, but the classification of disease severity was inconsistent across studies, with many studies including multiple stages of glaucoma in the same cohort.

Tabela/Table1: Estudos Seleccionados: Desenho do Estudo e População/Selected articles: study design and population.

Artigo/ Article	Título/ Title	Desenho de estudo/ Study Design	População/amostra/ Population/Sample
1 - Han-Lin Li et al. (2021)	Use of rsfMRI-fALFF for the detection of changes in brain activity in patients with normal-tension glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	20 doentes com Glaucoma e 20 controlos saudáveis/20 patients with Glaucoma and 20 healthy controls.
2 - Shereif Haykal, Nomdo M. Jansonius b, Frans W. Cornelissen (2020)	Investigating changes in axonal density and morphology of glaucomatous optic nerves using fixel-based analysis.	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	15 doentes com Glaucoma e 15 controlos saudáveis/15 patients with Glaucoma and 15 healthy controls.
3 - Carolina P.B. Gracitelli et al. (2020)	Structural Analysis of Glaucoma Brain and its Association With Ocular Parameters	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	30 doentes com Glaucoma e 18 controlos saudáveis/30 patients with glaucoma and 18 healthy controls.
4 - Thomas Sartoretti et al. (2019)	Long segment 3D double inversion recovery (DIR) hypersignal on MRI in glaucomatous optic neuropathy	Estudo transversal retrospectivo/ Retrospective, cross-sectional study.	21 doentes com Glaucoma/21 patients with glaucoma.

5 - Direnç Özlem Aksoy et al. (2019)	Magnetic Resonance Spectroscopy Features of the Visual Pathways in Patients with Glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	86 doentes com glaucoma ou suspeita de glaucoma e 30 controlos saudáveis/86 patients with glaucoma or glaucoma suspect and 30 healthy controls.
6 - Shereif Haykal et al. (2019)	Fixel-Based Analysis of Visual Pathway White Matter in Primary Open-Angle Glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	12 doentes com Glaucoma e 16 controlos saudáveis/12 patients with glaucoma and 16 healthy controls.
7 - Nathaniel Miller et al. (2019)	Linking neural and clinical measures of glaucoma with diffusion magnetic resonance imaging (dMRI)	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	6 doentes com Glaucoma e 6 controlos saudáveis/6 patients with glaucoma and 6 healthy controls.
8 - Silvia Minosse et al. (2019)	Primary Open Angle Glaucoma Is Associated With Functional Brain Network Reorganization	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	19 doentes com Glaucoma e 16 controlos saudáveis/19 patients with glaucoma and 16 healthy controls.
9 - Qian Wang et al. (2018)	Reduced Cerebral Blood Flow in the Visual Cortex and Its Correlation With Glaucomatous Structural Damage to the Retina in Patients With Mild to Moderate Primary Open-angle Glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	15 doentes com Glaucoma e 20 controlos saudáveis/15 patients with glaucoma and 20 healthy controls.
10 - Rong Wang et al. (2018)	White Matter Abnormalities and Correlation With Severity in Normal Tension Glaucoma: A Whole Brain Atlas-Based Diffusion Tensor Study	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	35 doentes com Glaucoma e 25 controlos saudáveis/35 patients with glaucoma and 25 healthy controls.
11 - Jong Yeon Lee et al (2018)	Signal Alteration in the Optic Nerve Head on 3D T2-weighted MRI: a Potential Neuroimaging Sign of Glaucomatous Optic Neuropathy	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	35 doentes com Glaucoma e 31 controlos saudáveis/35 patients with glaucoma and 31 healthy controls.
12 - Rafael Lacerda Furlanetto et al. (2018)	Structural and functional analyses of the optic nerve and lateral geniculate nucleus in glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	41 doentes com Glaucoma e 12 controlos saudáveis/41 patients with glaucoma and 12 healthy controls.
13 - Manuel A. Schmidt et al. (2018)	Investigation of lateral geniculate nucleus volume and diffusion tensor imaging in patients with normal tension glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	20 doentes com Glaucoma e 16 controlos saudáveis/20 patients with glaucoma and 16 healthy controls.
14 - Mana Fukuda et al. (2018)	Quantitative MRI evaluation of glaucomatous changes in the visual pathway	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	31 doentes com Glaucoma e 20 controlos saudáveis/31 patients with glaucoma and 20 healthy controls.
15 - Mehmet Giray Ersoz et al. (2018)	MR Imaging of the Anterior Visual Pathway in Primary Open-Angle Glaucoma: Correlation with Octopus 101 Perimetry and Spectralis Optical Coherence Tomography Findings	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	28 doentes com Glaucoma e 26 controlos saudáveis/28 patients with glaucoma and 26 healthy controls.
16 - Wei Zhou et al. (2017)	Retinotopic fMRI Reveals Visual Dysfunction and Functional Reorganization in the Visual Cortex of Mild to Moderate Glaucoma Patients	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	9 doentes com Glaucoma e 9 controlos saudáveis/9 patients with glaucoma and 9 healthy controls.
17 - Ming-Ming Jiang et al. (2017)	Structural and functional brain changes in early- and mid-stage primary open-angle glaucoma using voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	13 doentes com Glaucoma e 13 controlos saudáveis/13 patients with glaucoma and 13 healthy controls.
18 - Wei Zhou et al. (2017)	MRI study of the posterior visual pathways in primary open Angle glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	11 doentes com Glaucoma e 11 controlos saudáveis/11 patients with glaucoma and 11 healthy controls.
19 - Paolo Frezzotti et al. (2016)	Early Changes of Brain Connectivity in Primary Open Angle Glaucoma	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	57 doentes com Glaucoma e 29 controlos saudáveis/57 patients with glaucoma and 29 healthy controls.
20 - Laury Tellouck et al. (2016)	Optic Radiations Microstructural Changes in Glaucoma and Association With Severity: A Study Using 3TeslaMagnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	50 doentes com Glaucoma e 50 controlos saudáveis/50 patients with glaucoma and 50 healthy controls.
21 - Longhua Yu et al. (2015)	Progressive Thinning of Visual Cortex in Primary Open-Angle Glaucoma of Varying Severity	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	37 doentes com Glaucoma e 20 controlos saudáveis/37 patients with glaucoma and 20 healthy controls.
22 - Vanessa M. Gerente et al. (2015)	Evaluation of Glaucomatous Damage via Functional Magnetic Resonance Imaging, and Correlations Thereof with Anatomical and Psychophysical Ocular Findings	Estudo transversal prospetivo/ Prospective, cross-sectional study.	17 doentes com Glaucoma e 8 controlos saudáveis/17 patients with glaucoma and 8 healthy controls.

23 - Megha Kaushik et al. (2015)	A Topographical Relationship Between Visual Field Defects and Optic Radiation Changes in Glaucoma	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	9 doentes com Glaucoma e 9 controlos saudáveis/9 patients with glaucoma and 9 healthy controls.
24 - Norlina M. Ramli et al. (2014)	Novel use of 3T MRI in assessment of optic nerve volume in glaucoma	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	60 doentes com Glaucoma e 30 controlos saudáveis/60 patients with glaucoma and 30 healthy controls.
25 - Jong Yeon Lee et al. (2014)	An Investigation of Lateral Geniculate Nucleus Volume in Patients With Primary Open-Angle Glaucoma Using 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	18 doentes com Glaucoma e 18 controlos saudáveis/18 patients with glaucoma and 18 healthy controls.
26 - Zhiqi Chen et al. (2014)	Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	23 doentes com Glaucoma e 23 controlos saudáveis/23 patients with glaucoma and 23 healthy controls.
27 - Longhua Yu et al. (2013)	Reduced Cortical Thickness in Primary Open-Angle Glaucoma and Its Relationship to the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	36 doentes com Glaucoma e 40 controlos saudáveis/36 patients with glaucoma and 40 healthy controls.
28 - Wolf A. Lagre`ze et al. (2009)	Retrobulbar Optic Nerve Diameter Measured by HighSpeed Magnetic Resonance Imaging as a Biomarker for Axonal Loss in Glaucomatous Optic Atrophy	Estudo transversal prospectivo/ Prospective, cross-sectional study.	27 doentes com Glaucoma e 9 controlos saudáveis/27 patients with glaucoma and 9 healthy controls.

Legenda/Legend: rsfMRI-fALFF = Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso – Amplitude Fracionada das Flutuações de Baixa Frequência; RM = Ressonância Magnética; MRI = Imagem por Ressonância Magnética; 3T = 3 Tesla/rsfMRI-fALFF = Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Fractional Amplitude Of Low-Frequency Fluctuation; MR= Magnetic Resonance; MRI=Magnetic Resonance Imaging; 3T= 3 Tesla.

Tabela/Table 2: Resumo dos objetivos, métodos e resultados de cada estudo/Summary of the objectives, methods and results of each study.

Artigo/ Article	Título/ Title	Desenho de estudo/ Study Design	População/amostra/ Population/Sample
1 - Han-Lin Li et al. (2021)	Examinar as alterações na atividade cerebral espontânea em pacientes com GNT usando rsfMRI-fALFF e explorar a sua relação com a tomografia de coerência ótica e o campo visual/Examine changes in spontaneous brain activity in NTG patients using rsfMRI-fALFF, and explore its relationship with optical coherence tomography (OCT) and visual field.	Foram investigadas variações na atividade cerebral espontânea em pacientes com GNT e controlos saudáveis usando rsfMRI-fALFF, comparando com avaliações estruturais (OCT) e funcionais (campo visual)/Spontaneous cerebral activity variations in patients with NTG and HCs were investigated using rsfMRI-fALFF, and compared with structural (OCT) and functional (Visual Fields) assessments.	Os valores exibiram uma correlação negativa significativa com a CFNR. No grupo GNT, não foi encontrada correlação significativa entre o valor fALFF do giro angular direito e do lobo cuneiforme anterior direito com o valor MD do campo visual/The values exhibited a significant negative correlation with the retinal nerve fiber layer. In the NTG group, no significant correlation was found between the fALFF value of the right angular gyrus and right anterior cuneiform lobe and the MD value of the visual field.
2 - Shereif Haykal, Nomdo M. Jansonius b, Frans W. Cornelissen (2020)	Caracterizar a neurodegeneração do nervo ótico glaucomatoso (densidade axonal e alterações morfológicas) por meio da análise baseada em fixel (FBA) e avaliar as medições da FBA como potenciais biomarcadores desta degeneração/Characterize glaucomatous optic nerve neurodegeneration (axonal density and morphology changes) through fixel-based analysis (FBA) and evaluate FBA measures as potential biomarkers for this degeneration.	Os nervos óticos foram segmentados em três partes anatómicas: intraorbitária (IO), intracanalicular (ICAN) e intracraniana (ICRAN). Foram avaliadas a espessura da camada de fibras nervosas da retina peripapilar (CFNRP) e a deformação média do campo visual (VFMD)/ONs were segmented into three anatomical parts: intraorbital (IO), intracanalicular (ICAN), and intracranial (ICRAN). Peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness and visual field mean deviation (VFMD) were evaluated.	Segmentos do nervo ótico exibiram perda significativa de FD e FDC em comparação com os controlos; a perda de FC foi observada apenas nos segmentos IO e ICRAN. As medições médias de FBA e DTI dos segmentos glaucomatosos do nervo ótico mostraram correlações variadas com a espessura média da CFNRP e VFMD, com a correlação mais forte entre o FDC do segmento IO e VFMD ($p^2 = 0,83$, $p < .001$). O FC de todos os segmentos não mostrou correlação com os testes oftalmológicos/Glaucomatous ON segments exhibited significant FD and FDC loss compared to controls; FC loss was noted only in the IO and ICRAN segments. Average FBA and DTI measures of glaucomatous ON segments showed varying correlations with average pRNFL thickness and VFMD, with the strongest correlation between IO segment FDC and VFMD ($p2 = 0.83$, $p < .001$). FC of all segments showed no correlation with the ophthalmic tests.

3 - Carolina P.B. Gracitelli et al. (2020)	Avaliar anormalidades estruturais cerebrais em pacientes com glaucoma usando ressonância magnética (RM) de 3 Tesla e correlacioná-las com achados estruturais e funcionais oculares/ Evaluate structural brain abnormalities in glaucoma patients using 3-Tesla MRI and correlate them with structural and functional ocular findings.	Os participantes realizaram perimetria automatizada padrão, OCT de domínio espectral e RM de 3.0 Tesla/Participants completed standard automated perimetry, spectral domain optical coherence tomography, and 3.0-Tesla MRI.	A área da superfície do polo occipital no hemisfério esquerdo foi significativamente menor nos pacientes com glaucoma ($1253,9 \pm 149,3 \text{ mm}^2$) em comparação com os controles ($1341,9 \pm 129,8 \text{ mm}^2$) ($p=0,043$). A área da superfície do polo occipital do hemisfério esquerdo correlacionou-se significativamente com a deformação média da perimetria ($p=.001$), acuidade visual ($p<.001$), idade ($p=.010$) e espessura da CFNR ($p=.006$)/The surface area of the occipital pole in the left hemisphere was significantly smaller in glaucoma patients ($1253.9 \pm 149.3 \text{ mm}^2$) compared to control subjects ($1341.9 \pm 129.8 \text{ mm}^2$) ($p=0.043$). The left hemisphere occipital pole surface area significantly correlated with perimetry mean deviation ($p=.001$), visual acuity ($p<.001$), age ($p=.010$), and retinal nerve fiber layer thickness ($p=.006$).
4 - Thomas Sartoretti et al. (2019)	Investigar a correlação entre a pressão intraocular, a espessura da CFNR e o hipersinal patológico nos segmentos do nervo ótico utilizando a sequência de RM de recuperação de dupla inversão tridimensional (DIR 3D) em 21 pacientes com glaucoma de etiologias variadas/ The study investigated the correlation between intraocular pressure (IOP), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and pathologic hypersignal in optic nerve segments using 3D double inversion recovery (DIR) MR sequence in 21 glaucoma patients of varying etiology.	Todos os pacientes foram examinados utilizando um scanner de RM Philips® 3T. O hipersinal DIR patológico do nervo ótico foi avaliado em quatro segmentos do nervo. A espessura da CFNR foi medida com OCT (Heidelberg Engineering Spectralis)/All patients underwent examination using a 3T MR Philips® scanner. Pathologic optic nerve DIR hypersignal was assessed in four nerve segments. RNFL thickness was measured with OCT Heidelberg Engineering Spectralis®.	Pacientes com NOG e hipersinal DIR patológico do nervo ótico apresentaram aumento significativo da PIO e redução da espessura da CFNR. O hipersinal DIR 3D correlacionou-se com PIO elevada ($P=.008$) e espessura reduzida da CFNR ($P<.001$)/Patients with glaucomatous optic neuropathy (GON) and pathologic optic nerve DIR hypersignal exhibit significantly increased IOP and decreased RNFL thickness. 3D DIR hypersignal correlates with elevated IOP ($P=.008$) and reduced RNFL thickness ($P<.001$).
5 - Direnç Özlem Aksoy et al. (2019)	Examinar as alterações metabólicas ao longo da via visual em pacientes com glaucoma e um grupo de controle, utilizando espectroscopia por ressonância magnética (MRS), e correlacionar os achados com dados clínicos/Examine metabolic alterations using magnetic resonance spectroscopy (MRS) along the visual pathway in glaucoma patients and a control group, correlating the findings with clinical data.	Foi realizada MRS de voxel único com TE de 30 ms, direcionada para o corpo geniculado lateral (CGL) e o córtex visual primário. Os picos metabólicos, incluindo o N-acetil aspartato (NAA), foram analisados e correlacionados com idade, PIO, espessura da RNFL, desvio médio (MD) e razão escavação/disco (CD)/A single voxel MRS at TE 30ms targeted the corpus geniculatum laterale (CGL) and primary visual cortex (VC). Metabolite peaks, including N-acetyl aspartate (NAA), were examined and correlated with age, intraocular pressure (IOP), retinal nerve fiber length (RNFL), mean deviation (MD), and cup-to-disc ratio (CD).	Os valores de NAA no CGL dos indivíduos suspeitos de glaucoma foram menores do que os do grupo de controle saudável. Além disso, a idade apresentou correlação negativa com a espessura da RNFL tanto nos pacientes com glaucoma como nos suspeitos da doença/NAA values from CGL in glaucoma suspects were lower than those in the healthy control group. Age negatively correlated with RNFL in both glaucoma and glaucoma suspect.
6 - Shereif Haykal et al. (2019)	Examinar alterações metabólicas ao longo da via visual em pacientes com glaucoma utilizando espectroscopia por RM e correlacionar os achados com dados clínicos/Study glaucomatous degeneration of the pre geniculate optic tracts (OTs) and post geniculate optic radiation (ORs) in POAG.	Foi realizada espectroscopia por RM de voxel único com TE de 30ms, focada no corpo geniculado lateral (CGL) e no córtex visual primário. Foram examinados picos de metabólitos, incluindo N-acetil aspartato (NAA), e correlacionados com idade, PIO, espessura da CFNR, MD e relação escavação/disco (CD)/Multi-shell diffusion-weighted images were acquired. The RNFL thickness was measured by OCT using a Canon OCT-HS100 scanner.	Os valores de NAA no CGL em casos suspeitos de glaucoma foram mais baixos do que no grupo de controle saudável. A idade apresentou correlação negativa com a espessura da CFNR em ambos os grupos/Compared to the controls, patients' OTs showed a significant decrease in both FD and FC, while their ORs showed a significant decrease in FD but not FC. FD of the OTs in glaucoma patients significantly correlated with average pRNFL thickness and VFMD ($p<.01$ and $p<.05$, respectively), whereas FD of the ORs correlated significantly only with pRNFL thickness ($p<.05$).

7 - Nathaniel Miller et al. (2019)	Relacionar as propriedades estruturais do nervo óptico (NO) com marcadores clínicos de glaucoma, utilizando uma técnica avançada e semi-automatizada de tractografia por ressonância magnética de difusão (dMRI) em pacientes humanos com glaucoma/ To link optic nerve (ON) structural properties to clinical markers of glaucoma using advanced, semi-automated diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) tractography in human glaucoma patients.	Todos os participantes realizaram tractografia probabilística por dMRI e os resultados foram comparados com medições de OCT/All participants underwent probabilistic dMRI tractography and their results were compared with OCT measurements.	As razões da FA do NO em pacientes com glaucoma, em comparação com os controles saudáveis, mostraram uma diferença significativa além da variação anatômica normal ($p < .005$). As medidas de FA do NO por dMRI correlacionaram-se com medidas clínicas padrão do glaucoma: a razão copa-disco vertical do NO (vCD) previu a FA do NO ($p < .01$) e a espessura da RNFL também foi relacionada com FA do NO ($p < .01$). The ratios of ON FA in glaucoma patients compared to healthy controls showed a significant difference beyond normal anatomical variation ($p < .005$). dMRI measures of ON FA correlated with standard clinical glaucoma measures: ON vertical cup-to-disc ratio (vCD) predicted ON FA ($p < .01$), and retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) also predicted ON FA ($p < .01$).
8 - Silvia Minosse et al. (2019)	Investigar a possível reorganização das redes funcionais cerebrais em pacientes com glaucoma e avaliar a viabilidade do uso de índices de perturbação funcional como biomarcadores da gravidade da doença, correlacionando-os com variáveis clínicas e espessuras específicas das camadas retinianas/ Investigate the potential reorganization of functional brain networks in glaucoma patients and assess the feasibility of using functional network disruption indices as biomarkers for disease severity, correlating them with clinical variables and specific retinal layer thicknesses.	Todos os sujeitos foram submetidos a tomografia de coerência ótica (OCT), quantificação do índice do campo visual (VFI) e exame de ressonância magnética funcional em repouso (rs-fMRI) a 3T/All subjects underwent Optical Coherence Tomography (OCT), visual field index (VFI) quantification and rs-fMRI examination at 3T.	Os índices de perturbação mostraram correlações positivas significativas com VFI, GCL e RNFL. Notavelmente, a RNFL esteve significativamente associada com regiões como o giro parahipocampal direito ($p=.023$) e o giro temporal transversal direito ($p=.048$). Disruption indices showed significant positive correlations with VFI, MaculaGCL, and RNFL. Notably, RNFL was significantly associated with regions such as the right parahippocampal gyrus ($p=.023$) and right transverse temporal gyrus ($p=.048$).
9 - Qian Wang et al. (2018)	Explorar as ligações entre a redução do fluxo sanguíneo cerebral (CBF) nas áreas corticais visuais primárias e de nível superior e as alterações retinianas glaucomatosas em pacientes com GPAA leve a moderado/To explore the links between decreased cerebral blood flow (CBF) in early and higher-tier visual cortical areas and glaucomatous retinal changes in mild to moderate POAG patients.	Foi realizada RM com rotulagem arterial pseudo-contínua 3D (3D pseudo-continuous arterial spin labeling MRI) a 3T. As regiões de interesse foram selecionadas com base no atlas Population-Average, Landmark-, and Surface-based (PALS) do córtex cerebral humano/3D pseudo-continuous arterial spin labeling MRI at 3T was conducted. Regions of interest were chosen according to the Population-Average, Landmark-, and Surface-based (PALS) atlas of the human cerebral cortex.	Foram identificadas correlações positivas entre a espessura do complexo de células ganglionares (GCC) e o zCBF na área V2 do hemisfério direito ($r=0.583$, $p=0.029$) e na área VP ($r=0.663$, $p=0.008$), bem como entre a espessura da camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e o zCBF na área V2 ($r=0.528$, $p=0.052$) e na área VP ($r=0.586$, $p=0.028$). Positive correlations were identified between GCC thickness and zCBF in the right hemisphere's area V2 ($r=0.583$, $p=.029$) and area VP ($r=0.663$, $p=.008$), as well as between RNFL thickness and zCBF in area V2 ($r=0.528$, $p=.052$) and area VP ($r=0.586$, $p=.028$).
10 - Rong Wang et al. (2018)	Detectar lesões na substância branca (WM) de todo o cérebro em pacientes com GNT utilizando imagem por tensor de difusão (DTI) e analisar as correlações entre os parâmetros do DTI e os índices de glaucoma. Foi realizada uma análise do tensor de difusão baseada em atlas/Detect injury of whole brain white matter (WM) in normal tension glaucoma (NTG) patients by using diffusion tensor imaging (DTI) and to analyze the correlations between DTI parameters and glaucoma indices.	Os participantes foram submetidos a exames oftalmológicos, incluindo medição da pressão intraocular, biomicroscopia com lâmpada de fenda, perimetria automatizada padrão e medição da espessura RNFL utilizando SD-OCT. Os pacientes com NTG foram divididos em três subgrupos (leve, moderado e grave)/Atlas-based diffusion tensor analysis was performed. The subjects underwent ophthalmologic examinations, including optic intraocular pressure, slit-lamp microscopy, standard automated perimetry and RNFL thickness using the SD-OCT. NTG patients were further divided into three subgroups (mild, moderate, and severe NTG).	Os valores de B.PTR, B.SS, B.CgH e B.FX/ST apresentaram correlação positiva com MDVF ($p < 0,05$) e com a espessura da RNFL ($p < 0,05$). Por outro lado, os valores de MD e RD nessas regiões apresentaram correlação negativa com MDVF ($p < 0,05$) e com a espessura da RNFL ($p < 0,01$). Subgrupos de NTG: Leve: $82,69 \pm 12,37$ Moderado: $68,54 \pm 10,38$ Grave: $54,11 \pm 10,08$/ B.PTR, B.SS, B.CgH, and B.FX/ST showed a positive correlation with MDVF ($p < .05$) and RNFL thickness ($p < .05$). Conversely, MD and RD values in these regions were negatively correlated with MDVF ($p < .05$) and RNFL thickness ($p < .01$). Mild Subgroup: 82.69 ± 12.37; Moderate Subgroup: 68.54 ± 10.38; Severe Subgroup: 54.11 ± 10.08.

11 - Jong Yeon Lee et al (2018)	Investigar se uma alteração de sinal (SA) na cabeça do nervo óptico (ONH) em imagens de RM ponderadas em T2 3D está associada à neuropatia ótica glaucomatosa/To investigate whether a signal alteration (SA) in the optic nerve head (ONH) on 3D T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) is associated with glaucomatous optic neuropathy.	Todos os participantes foram submetidos a exames de RM T2 ponderada em 3D de alta resolução e a avaliações oftalmológicas abrangentes, incluindo tomografia de coerência ótica de domínio espectral (SD-OCT). A prevalência de SA entre os grupos foi comparada através do teste do qui-quadrado. As medições da OCT entre olhos com SA leve, proeminente ou ausente foram comparadas utilizando o teste de Kruskal-Wallis/All subjects received 3D high-resolution T2-weighted MRI and comprehensive ophthalmologic assessments, including spectral-domain optical coherence tomography (OCT). The prevalence of SAs between groups was compared using the chi-square test. OCT measurements among eyes with mild, prominent, or no SAs were compared using the Kruskal-Wallis test.	Os olhos com SA proeminente apresentaram diferenças estatisticamente significativas na espessura média da camada de fibras nervosas da retina ($p = 0,002$) e nos parâmetros da ONH, exceto na área do disco (todos $p < 0,001$), em comparação com aqueles sem SA. Olhos com SA leve apresentaram uma área do anel neural significativamente menor, maior volume da escavação e maiores razões escavação/disco médias e verticais do que aqueles sem SA/Eyes with prominent SA showed a significantly different average retinal nerve fiber layer thickness ($p = .002$) and ONH parameters except for disk area (all $p < .001$) compared to those without SA. Eyes with mild SA had a significantly smaller neural rim area, larger cup volume, and larger average and vertical cup-to-disk ratios than those without SA.
12 - Rafael Lacerda Furlanetto et al. (2018)	Analisar a correlação entre as características estruturais do nervo óptico intraorbital (ION) e do LGN, medidas por RM de 3 Tesla (3T MRI), e a gravidade do dano glaucomatoso/To analyze the correlation between structural characteristics of intraorbital optic nerve (ION) and lateral geniculate nucleus (LGN) measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging (3T MRI), and the severity of glaucomatous damage.	Todos os participantes foram submetidos a perimetria automatizada padrão (SAP) e perimetria de dupla frequência (FDT) para avaliação funcional; estereofotografia do disco óptico, SD-OCT e tomografia confocal de varredura a laser para avaliação estrutural, além de 3T MRI. As correlações estrutura-estrutura e estrutura-função foram analisadas utilizando o método de reamostragem bootstrap para dados agrupados/All subjects underwent SAP and FDT for functional evaluation; optic disc stereophotography, spectral-domain OCT, and confocal scanning laser tomography for structural evaluation, and 3T MRI. Structure-structure and structure-function correlation were analyzed using the bootstrap resampling method for clustered data.	Foram encontradas correlações significativas entre a área da secção transversal (CSA) do nervo óptico e a espessura da cpRNFLT ($r = 0,82$, $p < 0,001$), bem como com o desvio médio da perimetria de Humphrey (HFA MD) ($r = 0,79$, $p < 0,001$). A forte correlação entre a CSA do nervo óptico e a cpRNFLT indica que a CSA reflete efetivamente o dano estrutural glaucomatoso, alinhando-se com a cpRNFLT. Embora a altura do LGN tenha sido significativamente menor no grupo com glaucoma ($p = 0,005$), os parâmetros do LGN não apresentaram correlação com nenhum parâmetro ocular estrutural ou funcional/Significant correlations were found between CSA and cpRNFLT ($r = 0.82$, $p < .001$) and HFA MD ($r = 0.79$, $p < .001$). The strong correlation between optic nerve CSA and cpRNFLT indicates that optic nerve CSA effectively reflects glaucomatous structural damage, aligning with cpRNFLT. Although LGN height was notably smaller in the glaucoma group ($p = .005$), LGN parameters did not correlate with any ocular structural or functional parameters.
13 - Manuel A. Schmidt et al. (2018)	Estudar os potenciais benefícios da volumetria do núcleo geniculado lateral (LGN) e da imagem por tensor de difusão (DTI) utilizando um novo scanner de 7T/ Study potential benefits of volumetry of the lateral geniculate nucleus (LGN) and diffusion tensor imaging (DTI) using a new 7T scanner.	Foram analisados o volume do LGN e a anisotropia fracionada (FA) do trato óptico e das radiações óticas, bem como a sua correlação com a espessura da RNFL/ LGN volume and fractional anisotropy (FA) of the optic tract (OT) and the optic radiation (OR) and their correlation with RNFL (retinal nerve fiber layer) thickness were analyzed.	O volume do LGN foi significativamente menor em pacientes com GNT. A FA do OT e da OR também apresentou redução significativa. A espessura da RNFL nasal correlacionou-se com o volume contralateral do LGN ($r = 0,471$, $p = 0,05$). A espessura da RNFL temporal correlacionou-se com o volume ipsilateral do LGN ($r = 0,603$, $p = 0,015$)/LGN volume was significantly lower in NTG. FA of the OT and OR was also significantly reduced. Nasal RNFL thickness correlated with contralateral LGN volume ($r = 0.471$, $p = .05$). Temporal RNFL thickness correlated with ipsilateral LGN volume ($r = 0.603$, $p = .015$).
14 - Mana Fukuda et al. (2018)	Investigar quantitativamente as alterações morfológicas no córtex visual utilizando morfometria baseada em voxel (VBM) para elucidar a relação entre o dano glaucomatoso e as alterações regionais no córtex visual em pacientes com glaucoma de ângulo aberto/Quantitatively investigate morphological changes in the visual cortex using voxel-based morphometry (VBM) to elucidate the relationship between glaucomatous damage and regional visual cortex changes in open-angle glaucoma patients.	A área de secção transversal (CSA) do nervo óptico foi medida manualmente em imagens de RM ponderadas em T2. As medições dos parâmetros oculares foram realizadas utilizando o software 3D OCT-2000/The cross-sectional area (CSA) of the optic nerve was manually measured with T2-weighted MRI. Measurements of ocular parameters were made by 3D OCT-2000 software.	Foram encontradas correlações significativas entre a CSA e a espessura da cpRNFLT ($r = 0,82$, $p < 0,001$), bem como com o desvio médio da perimetria ($r = 0,79$, $p < 0,001$)/There were significant correlations between CSA and cpRNFLT ($r = 0.82$, $p < .001$) and HFA MD ($r = 0.79$, $p < .001$).

15 - Mehmet Giray Ersoz et al. (2018)	Investigar as alterações estruturais na via visual medidas por RM e a sua relação com a gravidade clínica do glaucoma em pacientes com GPAA/ Investigate structural changes in the visual pathway measured by magnetic resonance imaging (MRI) and its relationship with the clinical severity of glaucoma in primary open-angle glaucoma (POAG) patients.	Todos os participantes foram submetidos a SD-OCT para avaliação da RNFL. Utilizando um sistema de RM de 1,5 Tesla, foram realizadas medições bilaterais do diâmetro do nervo ótico (DNO), do quiasma ótico (Ch) e da altura do núcleo geniculado lateral (LGNh)/Spectral domain OCT of the peripapillary RNFL was performed on all subjects. Using a 1.5-Tesla MRI system, bilateral measurements of OND, Ch, and LGNh were obtained.	Os valores médios de OND e LGNh foram significativamente mais baixos no grupo com GPAA DNO: olho direito $p = 0,043$; olho esquerdo $p = 0,048$; LGNh: olho direito $p = 0,008$; olho esquerdo $p = 0,025$). O DNO correlacionou-se com a espessura ipsilateral da RNFL. O Ch correlacionou-se com o estágio clínico ipsilateral (olho direito $r = -0,536$, $p = 0,004$; olho esquerdo $r = -0,537$, $p = 0,004$) e com a espessura média da RNFL (olho direito $r = 0,655$, $p < 0,001$; olho esquerdo $r = 0,626$, $p < 0,001$). The mean OND and LGNh values were significantly lower in the POAG group (OND: right $p = .043$, left $p = .048$; LGNh: right $p = .008$, left $p = .025$). OND correlated with ipsilateral RNFL thickness. Ch correlated with ipsilateral clinical stage (right $r = -0.536$, $p = .004$; left $r = -0.537$, $p = .004$) and average RNFL thickness (right $r = 0.655$, $p < .001$; left $r = 0.626$, $p < .001$).
16 - Wei Zhou et al. (2017)	Investigar a representação funcional retinotópica no córtex visual de participantes com GPAA leve a moderado e de voluntários saudáveis pareados por idade, utilizando fMRI de alta resolução baseada no nível de oxigenação sanguínea (BOLD)/Investigate retinotopic functional representation in the visual cortex of mild to moderate primary open-angle glaucoma (POAG) participants and age-matched normal volunteers using high-resolution retinotopic blood oxygenation level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI).	Foi utilizada uma apresentação visual de ± 55 graus de campo de visão para avaliar a visão central e periférica, analisando os fatores de magnificação cortical e as variações percentuais do sinal BOLD em função da excentricidade. Foi realizada uma análise de correlação entre as variações percentuais do sinal BOLD e os escores do campo visual, bem como a espessura da RNFL medida por OCT/A ± 55-degree wide-view visual presentation assessed central and peripheral vision, examining cortical magnification factors and BOLD% changes relative to eccentricity. Correlation analysis was conducted between BOLD% changes and both visual field scores and retinal nerve fiber layer thicknesses measured by OCT.	Os dados de fMRI BOLD correlacionaram-se com a função do campo visual e com a espessura da RNFL nos quadrantes visuais correspondentes. As variações do sinal BOLD por quadrante apresentaram correlação significativa com a espessura média da RNFL dos respectivos quadrantes ($r = 0,447$, $p < 0,01$)/BOLD fMRI data were correlated with visual field function and RNFL thickness of the corresponding visual field quadrants. BOLD changes by quadrants were significantly correlated with the mean RNFL thickness of the corresponding quadrants ($r = 0.447$, $p < .01$).
17 - Ming-Ming Jiang et al. (2017)	Examinar as alterações estruturais e funcionais do cérebro em pacientes com GPAA utilizando morfometria baseada em voxel com registro anatómico difeomórfico através da álgebra de Lie exponenciada (VBM-DARTEL) e fMRI baseada no nível de oxigenação sanguínea (BOLD-fMRI)/To examine brain structural and functional alterations in primary open-angle glaucoma (POAG) patients using voxel-based morphometry with diffeomorphic anatomical registration through exponentiated Lie algebra (VBM-DARTEL) and blood oxygenation level-dependent functional MRI (BOLD-fMRI).	Foram adquiridas imagens cerebrais estruturais de alta resolução e imagens de fluxo sanguíneo utilizando um scanner de RM de 3.0 Tesla. Foram analisadas diferenças estruturais e funcionais entre os grupos com GPAA e controlo, bem como correlações entre estas alterações e a espessura da RNFL/High-resolution structural brain imaging and blood flow imaging were obtained using a 3.0-Tesla MRI scanner. Structural and functional differences between the POAG and control groups were examined. Correlations between these changes and the retinal nerve fiber layer (RNFL) were also identified.	Os pacientes com GPAA apresentaram aumentos significativos de volume ($p < 0,001$) no mesencéfalo, tronco cerebral esquerdo, giro frontal, vérmis cerebelar, lóbulo parietal inferior esquerdo, núcleo caudado, tálamo, pre-cuneus e nas áreas de Brodmann 17, 18 e 46. O dano na RNFL manifestou-se como atrofia na área de Brodmann 19 ($p = 0,87$), aumento de volume na área de Brodmann 18 ($p = -0,92$) e alterações substanciais no sinal BOLD na área de Brodmann 17/Patients with POAG exhibited significant ($p < .001$) volume increases in the midbrain, left brainstem, frontal gyrus, cerebellar vermis, left inferior parietal lobule, caudate nucleus, thalamus, precuneus, and Brodmann areas 17, 18, and 46. RNFL damage manifested as atrophy in Brodmann area 19 ($p = .87$), volume increase in Brodmann area 18 ($p = -.92$), and substantial BOLD signal changes in Brodmann area 17.
18 - Wei Zhou et al. (2017)	Avaliar a neurodegeneração ao longo das vias visuais cerebrais em pacientes com GPAA utilizando métodos aprimorados de análise de dados volumétricos e de imagem por tensor de difusão (DTI) em RM/To evaluate neurodegeneration along brain visual pathways in primary open angle glaucoma (POAG) using improved analysis methods of volumetric and diffusion-tensor MRI data.	Foi utilizada a técnica de rastreamento de fibras nos dados de DTI para medir os parâmetros de difusão ao longo do trato ótico e da radiação ótica. Os parâmetros de MRI foram comparados com os campos visuais esquerdo e direito e com a espessura da RNFL, em vez de serem comparados separadamente para cada olho/Fiber tracking was utilized on diffusion-tensor data to measure diffusion parameters along the optic tract and optic radiation. MRI parameters were compared with corresponding left and right visual fields and RNFL thicknesses, rather than with each eye.	Nenhum dos parâmetros de MRI apresentou correlação significativa com a espessura da RNFL ($p > 0,05$). Os escores do campo visual também não apresentaram correlação significativa com a espessura da RNFL ($p > 0,05$)./None of the MRI parameters were significantly correlated with RNFL thickness ($p > .05$). Visual field scores were also not significantly correlated with RNFL thickness ($p > .05$).

19 - Paolo Frezzotti et al. (2016)	Avaliar se, no GPAA, as alterações cerebrais difusas em estágios avançados podem ser detetadas desde os estágios iniciais da doença/Assess in primary open angle glaucoma (POAG), whether diffuse brain changes in advanced stage can be detected since the early stage.	Foram realizadas RM multimodal e estatísticas voxelwise utilizando testes de permutação não paramétricos. A espessura da RNFL foi medida com o protocolo de varredura Optic Disc Cube 200 x 200 do Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)/Multimodal MRI and voxelwise statistics utilizing nonparametric permutation testing were conducted. Peripapillary RNFL thickness was measured with the Optic Disc Cube 200 x 200 scanning protocol of the Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA).	Valores mais baixos de RNFL apresentaram correlações voxelwise com anormalidades no sistema visual: menor anisotropia fracionada (FA) na radiação ótica e no fascículo longitudinal inferior (FLI) ($r = 0,40$, $p = 0,003$) e menor volume de substância cinzenta ($r = 0,32$, $p = 0,02$)/Lower RNFL values showed voxelwise correlations with abnormalities in the visual system: lower FA in the OR (ILF) ($r = 0,40$, $p = .003$) and lower GM volume ($r = 0,32$, $p = .02$).
20 - Laury Tellouck et al. (2016)	Comparar as alterações microestruturais ao longo das radiações óticas e os volumes de estruturas cerebrais entre pacientes com glaucoma e indivíduos de controlo utilizando RM in vivo e analisar a sua associação com a gravidade da doença/Compare microstructural changes along the optical radiations and brain structure volumes between glaucoma and control subjects using in vivo magnetic resonance imaging and to analyze their association with severity of the disease.	Os participantes foram submetidos a avaliações oftalmológicas abrangentes, incluindo exame do campo visual e SD-OCT, além de imagem por tensor de difusão (DTI) com RM de 3.0 Tesla. Foram quantificadas, de forma semiautomática, a anisotropia fracionada (FA), a difusividade média, a difusividade radial (RD) e a difusividade axial (AD) ao longo das radiações óticas. Os parâmetros de DTI e os volumes de estruturas cerebrais foram comparados entre os casos e os controlos utilizando regressão logística condicional/Underwent thorough ophthalmologic assessments, including visual field and spectral-domain optical coherence tomography, alongside diffusion tensor imaging (DTI) using 3.0-Tesla MRI. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity, radial diffusivity (RD), and axial diffusivity (AD) were quantified semiautomatically along the optical radiations. DTI parameters and specific brain structure volumes were compared between cases and controls using conditional logistic regression.	No lado homolateral, foram encontradas associações significativas entre a FA das radiações óticas e o desvio médio do campo visual ($\beta = 0,22$; $p = 0,03$), a relação escavação/disco vertical (VCDR) ($\beta = 0,42$; $p = 0,0003$) e a espessura da RNFL ($\beta = 0,22$; $p = 0,03$). A direção da associação com a RNFL foi oposta, uma vez que a espessura da RNFL diminuiu com a maior gravidade do glaucoma/For the homolateral side, significant associations were found between optic radiations FA and mean deviation of the VF ($b = 0,22$; $p = 0,03$), VCDR ($b = 0,42$; $p = 0,0003$), and RNFL ($b = 0,22$; $p = 0,03$). The direction of the association is opposite for RNFL, because RNFL decreases with higher severity of glaucoma.
21 - Longhua Yu et al. (2015)	Investigar possíveis alterações na espessura cortical do córtex visual em pacientes com GPAA/Investigate possible changes of cortical thickness in the visual cortex in primary open-angle glaucoma (POAG).	Foram analisadas as associações entre a espessura cortical das regiões V1, V2, V3 ventral, V4 e V5/MT+ com a espessura da RNFL e o desvio médio do campo visual. Os participantes foram organizados em três grupos: pacientes com glaucoma grave, pacientes com glaucoma leve e controlos saudáveis/The associations of cortical thickness (V1, V2, ventral V3, V4 and V5/MT+) with retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and mean deviation (MD) of visual field were analyzed. The participants were organized in 3 groups: severe patients, Mild patients and Healthy Controls.	A espessura média da RNFL nos pacientes com GPAA apresentou correlação positiva com a espessura cortical nas regiões V2 ($p = 0,38$, $p = 0,02$) e V5/MT+ ($p = 0,44$, $p = 0,006$). O grupo de pacientes com glaucoma moderado apresentou redução da espessura cortical em áreas bilaterais de V5/MT+/Mean RNFL thickness in POAG patients positively correlated with cortical thickness in V2 ($p = 0,38$, $p = 0,02$) and V5/MT+ ($p = 0,44$, $p = 0,006$) regions. The MP group showed reduced cortical thickness in bilateral V5/MT+ areas.
22 - Vanessa M. Gerente et al. (2015)	Avaliar a resposta da fMRI à estimulação visual binocular e a sua associação com achados estruturais oculares e resultados de testes psicofísicos em pacientes com glaucoma e controlos/Evaluate the functional magnetic resonance imaging (fMRI) response to binocular visual stimulation and the association thereof with structural ocular findings and psychophysical test results in patients with glaucoma, and controls.	Os participantes foram submetidos a uma avaliação oftalmológica abrangente, incluindo a perimetria Humphrey 24-2 e OCT. A fMRI de 3 Tesla utilizou um estímulo de ângulo polar bilateral para observar as variações no sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD), categorizando os pacientes em três subgrupos: glaucoma inicial, glaucoma assimétrico e glaucoma grave/Participants received a comprehensive ophthalmic evaluation, encompassing Humphrey 24-2 visual field (VF) testing and optical coherence tomography. Functional MRI (3 T) employed a bilaterally presented polar angle stimulus to observe blood oxygen level-dependent (BOLD) changes, categorizing patients into three subgroups: initial glaucoma, asymmetrical glaucoma, and severe glaucoma.	Foram encontradas associações significativas entre as sensibilidades binoculares do campo visual por quadrantes e as respostas de fMRI nas regiões de interesse (ROIs) do polo occipital ($p = 0,033$) e do sulco calcarino ($p = 0,045$). Na análise por subgrupos de gravidade do glaucoma, a espessura da RNFL correlacionou-se com a resposta BOLD do sulco calcarino ($p = 0,002$) e das ROIs do polo occipital ($p = 0,026$)/Significant associations between quadrant binocular VF sensitivities and fMRI responses were found in the occipital pole ROIs ($p = .033$) and the calcarine ROIs ($p = .045$). In glaucoma severity subgroup analysis, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was associated with the BOLD response of the calcarine ($p = .002$) and occipital pole ROIs ($p = .026$).

23 - Megha Kaushik et al. (2015)	Examinar a correlação topográfica entre a perda de células ganglionares da retina glaucomatosa e as alterações na radiação ótica utilizando imagem por tensor de difusão (DTI)/Examine the topographic correlation between glaucomatous retinal ganglion cell loss and optic radiation (OR) alterations using diffusion tensor imaging (DTI).	A análise de DTI comparou as fibras da OR associadas ao hemisfério visual afetado e não afetado em pacientes com glaucoma, bem como a OR correspondente em indivíduos de controle/DTI analysis compared OR fibers linked to the affected and unaffected visual hemifield in glaucoma subjects and corresponding OR in controls.	Em ambos os olhos, a espessura média da RNFL foi significativamente menor no hemisfério visual afetado em comparação com a região relativamente preservada ($p < 0,001$)/In both eyes, the average RNFL thickness was significantly lower in the affected visual hemifield compared to the relatively spared region ($p < .001$).
24 - Norlina M. Ramli et al. (2014)	Medir o volume do nervo ótico utilizando RM de 3 Tesla (3T MRI) e correlacioná-lo com a espessura da RNFL/Measure optic nerve (ON) volume using 3 T magnetic resonance imaging (MRI), to correlate ON volume with retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness.	Todos os participantes foram submetidos a perimetria automatizada padrão, análise da RNFL e exames de ressonância magnética de 3T. Os indivíduos foram organizados em três grupos: pacientes com glaucoma grave, pacientes com glaucoma leve e controles saudáveis/All subjects underwent standard automated perimetry, RNFL analysis and 3 T MRI examinations. All participants were organized in 3 groups: Severe patients, mild patients and Healthy controls.	O volume do nervo ótico foi significativamente reduzido bilateralmente nos pacientes com glaucoma grave em comparação com aqueles com glaucoma leve e com os controles. Foram encontradas correlações moderadas entre a espessura da RNFL e o volume do NO ($r = 0,51$, $p < 0,001$) e entre o MD do campo visual e o volume do ON ($r = 0,60$, $p < 0,001$)/Optic nerve volume was significantly reduced bilaterally in severe glaucoma compared to mild glaucoma and controls. Moderate correlations were found between RNFL thickness and ON volume ($r=0.51$, $p < .001$), and MD and ON volume ($r=0.60$, $p < .001$).
25 - Jong Yeon Lee et al. (2014)	Examinar o volume do núcleo geniculado lateral (LGN) em pacientes com GPAA em comparação com controles pareados por idade e sexo, utilizando RM de ultra-alta resolução 7.0T/Examine LGN volume in primary open-angle glaucoma (POAG) patients versus age- and sex-matched controls via 7.0T ultra-high field MRI.	Os participantes foram submetidos a exames de MRI de alta resolução com um sistema de 7.0 Tesla. Os LGNs bilaterais foram identificados e delineados manualmente para comparação volumétrica. Além disso, a espessura pRNFL, os parâmetros da cabeça do nervo ótico e a espessura do CCG foram avaliados por SD-OCT/Subjects were imaged using a high-resolution 7.0-T MRI system. Bilateral LGNs were identified and manually delineated for volume comparison. pRNFL thickness, optic nerve head parameters, and GC-IPL thickness were measured by SD-OCT.	Grupo GPAA: Volume do LGN (direito: 83,97 mm ³ ; esquerdo: 65,12 mm ³); CCG (direito: 42 µm; esquerdo: 32 µm) Grupo Controle: Volume do LGN (direito: 83,97 mm ³ ; esquerdo: 65,12 mm ³); CCG (direito: 42 µm; esquerdo: 32 µm)/POAG group: LGN volume (right 83.97mm ³ ; left 65.12); GC-IPL (right 42micras; left 32 micras); IOP (mmHg) Control group: LGN volume (right 83.97mm ³ ; left 65.12); GC-IPL (right 42micras; left 32 micras); IOP (mmHg) Significantly differences were found in LGN volume ($p < .05$), GC-IPL ($p = .01$) and between GC-IPL with LGN volume.
26 - Zhiqi Chen et al. (2014)	Investigar a relação entre as alterações morfológicas do núcleo geniculado lateral (LGN), medidas por RM, e o dano no disco ótico em pacientes com GPAA/ Investigate the relationship between morphological changes in the lateral geniculate nucleus (LGN), as measured by magnetic resonance imaging (MRI), and damage to the optic disc in primary open-angle glaucoma (POAG) patients.	Foram avaliadas a razão escavação/disco (CDR) e a espessura da RNFL, além da realização de exames de RM de 3.0 Tesla. Os LGNs bilaterais foram identificados e extraídos manualmente, e as suas alturas máximas e volumes foram comparados com o dano clínico do disco ótico/ Cup-to-disc ratio (CDR) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) were measured, and 3.0-Tesla MRI examinations performed. Bilateral LGNs were identified and manually extracted, and their maximum heights and volumes compared with the clinical damage to the optic disc.	Nos pacientes com GPAA, as alterações morfológicas do LGN e da RNFL variaram significativamente ($p < 0,05$), apresentando uma correlação negativa entre as medições do LGN e a CDR ($p < 0,05$). A altura do LGN demonstrou uma correlação mais forte com o dano no disco ótico do que o volume do LGN. No grupo com glaucoma, as alturas de ambos os LGNs correlacionaram-se significativamente com a CDR ($r = -0,43$ a $-0,613$, $p < 0,05$) e com a RNFL ($r = 0,487$ a $0,658$, $p < 0,05$). Por outro lado, o volume do LGN correlacionou-se com o dano no disco ótico, excluindo os valores de CDR e RNFL para os olhos direitos/ In POAG patients, LGN and RNFLT morphological changes varied significantly ($p < .05$), with a negative correlation between LGN measurements and CDR ($p < .05$). LGN height showed a stronger correlation with optic disc damage than LGN volume. In the glaucoma group, the heights of both LGNs were significantly correlated with CDR ($r = -0.43$ to -0.613 , $p < .05$) and RNFLT ($r = 0.487$ to 0.658 , $p < .05$). Conversely, LGN volume correlated with optic disc damage, excluding CDR and RNFLT values for right eyes.

27 - Longhua Yu et al. (2013)	Examinar possíveis alterações na espessura cortical e a sua relação com a espessura da RNFL em pacientes com GPAA/Examine possible changes in cortical thickness and their relationship to retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).	Todos os participantes foram submetidos a um exame oftalmológico abrangente e a uma RM estrutural de alta resolução. A análise da espessura cortical foi utilizada para avaliar as diferenças entre pacientes e controles. Além disso, foram analisadas as correlações entre a espessura do córtex visual e a espessura da RNFL/All subjects underwent a comprehensive ophthalmologic examination and a high resolution structural magnetic resonance scan. Cortical thickness analysis was used to assess the changes between patients and controls. Correlations between the thickness of the visual cortex and RNFL thickness were also analyzed. Os pacientes com GPAA apresentaram um afinamento cortical bilateral significativo no córtex visual anterior, próximo aos sulcos calcarinos (BA 17 e BA 18 à esquerda, BA 17 à direita), bem como em áreas menores no giro temporal médio esquerdo (BA 37) e no giro fusiforme (BA 19). A espessura do córtex visual mostrou uma correlação positiva com a espessura da RNFL (esquerda: $r = 0,44$, $p = 0,01$; direita: $r = 0,38$, $p = 0,03$). Foram encontradas diferenças significativas na espessura da RNFL e do córtex visual bilateral entre os grupos com glaucoma leve e grave ($p < 0,05$)/ POAG patients exhibited notable bilateral cortical thinning in the anterior visual cortex near the calcarine sulci (left BA 17 and BA 18, right BA 17) and smaller areas in the left middle temporal gyrus (BA 37) and fusiform gyrus (BA 19). Visual cortex thickness showed a positive correlation with RNFL thickness (left, $r = 0,44$, $p = .01$; right, $r = 0,38$, $p = .03$). Significant differences in RNFL and bilateral visual cortex thickness were found between mild and severe groups ($p < .05$).
28 - Wolf A. Lagre`ze et al. (2009)	Avaliar um novo protocolo de RM para quantificar o diâmetro do nervo ótico (DNO) como uma medida da perda axonal no nervo ótico/Assess a novel magnetic resonance imaging (MRI) protocol for quantifying the optic nerve diameter (OND) as a measure of axonal loss in the optic nerve.	Cada participante foi submetido a perimetria automatizada, OCT e RM ultrarrápida de alta resolução a 3 Tesla. O DNO foi medido a 5, 10 e 15 mm atrás do olho utilizando a sequência HASTE, com um tempo de aquisição de 1,5 segundos por fatia e uma resolução espacial de 0,11 mm. As correlações entre as técnicas foram analisadas por meio de um modelo de regressão linear múltipla/ Each subject had automated perimetry, scanning laser polarimetry, optical coherence tomography, scanning laser tomography, and ultrafast high-resolution MRI at 3 T. OND was measured 5, 10, and 15 mm behind the eye using a HASTE sequence, requiring 1.5 seconds per slice and providing 0.11 mm spatial resolution. Correlations (r) among the techniques were determined using a multiple linear regression model. A correlação (r) entre o DNO e a espessura da RNFL aumentou de $<0,37$ a 5 mm atrás do olho para 0,57 a 10 mm, sendo estatisticamente significativa em quatro das seis análises. No ápice orbital, a 15 mm atrás do olho, a correlação atingiu um pico de 0,80 e foi estatisticamente significativa em todos os casos/ The correlation (r) between optic nerve diameter (OND) and retinal nerve fiber layer thickness increased from $<0,37$ at 5 mm behind the eye to 0.57 at 10 mm, with statistical significance in four out of six instances. At the orbital apex 15 mm behind the eye, r peaked at 0.80 and was statistically significant in all cases

Legenda/Legend: BA = Área de Brodmann; C/D = Razão escavação/disco; CCG = Complexo de Células Ganglionares; FA = Anisotropia Fracionada; FMRI = Ressonância Magnética Funcional do Cérebro; GM = Substância Cinzenta; LGN = Núcleo Geniculado Lateral; MD = Difusividade Média; OCT = Tomografia de Coerência Ótica; ON = Nervo Ótico; GPAA = Glaucoma Primário de Ângulo Aberto; PSD = Desvio Padrão do Padrão; RNFL = Camada de Fibras Nervosas da Retina; SAR = Razão Média de Intensidade do Sinal; VBM = Morfometria Baseada em Voxel; WM = Substância Branca; DTI = Imagem por Tensor de Difusão; SD-OCT = Tomografia de Coerência Ótica de Domínio Espectral; RM = Ressonância Magnética; dMRI = Ressonância Magnética de Difusão; rsfMRI-fALFF = Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso com Amplitude Fracionária de Flutuação de Baixa Frequência; BOLD-fMRI = Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação do Sangue; DIR = Recuperação por Inversão Dupla; MRS = Espectroscopia por Ressonância Magnética; FDC = Densidade e Secção Transversal das Fibras; FD = Densidade das Fibras; HC = Controle Saudável; FBA = Análise Baseada em Fixels; IO = Intraorbital; ICAN = Intracanalicular; ICRAN = Intracraniano; pRNFL = Camada de Fibras Nervosas Peripapilar; VFMD = Desvio Médio do Campo Visual; DIR = Recuperação por Inversão Dupla; VC = Córtex Visual; CD = Razão Escavação/Disco; NAA = N-Acetil Aspartato; B.PTR = Radiação Talâmica Posterior Bilateral; B.SS = Estrato Sagital Bilateral; B.CgH = Cíngulo-Hipocampo Bilateral; B.FX = Fórnix/Estria Terminal Bilateral; SA = Alteração do Sinal; ONH = Cabeça do Nervo Ótico; SAP = Perimetria Automatizada Padrão; ILF = Fascículo Longitudinal Inferior; OR = Radiação Ótica; ROC = Curva ROC (Receiver Operating Curve); DNO = Diâmetro do Nervo Ótico; NO = Nervo Ótico; TO = Trato Ótico; CSA = Área de Secção Transversal/BA = Brodmann area; C/D = cup to disc ratio; FA = fractional anisotropy; FMRI = Functional MR Imaging of the Brain; GM = gray matter; LGN = lateral geniculate nucleus; MD = mean diffusivity; OCT = optical coherence tomography; ON = optic nerve; POAG = primary open-angle glaucoma; PSD = pattern SD; RNFL = retinal nerve fiber layer thickness; SAR = signal-intensity average ratio; VBM = voxel-based morphometry; WM = white matter; DTI = Diffusion Tensor Imaging; SD-OCT = Spectral Domain optical coherence tomography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; dMRI = Diffusion Magnetic Resonance Imaging; rsfMRI-fALFF = Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Fractional Amplitude Of Low-Frequency Fluctuation; BOLD-fMRI = Blood Oxygenation Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging; DIR = Double Inversion Recovery; MRS = Magnetic Resonance Spectroscopy; FDC = Fiber Density And Cross-Section; FD = Fiber Density; HC = Healthy Controls; FBA = Fixel-Based Analysis; IO = Intraorbital; ICAN = Intracanalicular; ICRAN = Intracranial; Prfnl = Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer; VFMD = Visual Field Mean Deviation; DIR = Double Inversion Recovery; VC = Visual Cortex; CD = Cup/Disk Ratio; NAA = N-Acetyl Aspartate; B.PTR = Bilateral Posterior Thalamic Radiation; B.SS = Bilateral Sagittal Stratum; B.CgH = Bilateral Cingulum-Hippocampus; B.FX = Bilateral Fornix/Stria Terminalis; SA = Signal Alteration; ONH = Optic Nerve Head; SAP = Standard Automated Perimetry; ILF = Inferior Longitudinal Fascicle; OR = Optic Radiation; ROC = Receiver Operating Curve; OND = Optic Nerve Diameter; ON = Optic Nerve; OT = Optic Tract; CSA = cross-sectional area.

3.2 RESULTADOS DA ANÁLISE ESTRUTURAL

Como mencionado anteriormente, 13 dos 28 estudos incluídos nesta revisão analisaram principalmente alterações estruturais em pacientes com glaucoma, comparando-os com grupos controle. Entre as técnicas utilizadas, a DT-MRI/DTI foi a abordagem mais comum. Uma visão geral detalhada dos achados e dos respectivos estudos está apresentada na Tabela 3.

3.2 STRUCTURAL ANALYSIS OUTCOMES

As noted earlier, 13 of the 28 studies primarily addressed structural analyses of glaucoma patients compared to controls, with diffusion tensor imaging (DTI) being the most commonly used approach. A comprehensive overview of the findings and the corresponding studies is presented in Table 3.

Tabela/Table 2: Resumo dos objetivos, métodos e resultados de cada estudo/Summary of the objectives, methods and results of each study.

Estudos/Studies	Abordagem/Approach	Achados/Findings
2,7,11,24,28	a) SD-OCT; MRI e/ou dMRI b) Densidade/Morfologia dos Nervos Óticos/ a) SD-OCT; MRI and/or dMRI b) Density/Morphology of Optic Nerves	Foi observada uma correlação negativa moderada entre a espessura da camada de fibras nervosas da retina e o volume do nervo ótico, bem como entre o diâmetro do nervo ótico e razões escavação/disco médias e verticais maiores/Moderate negative correlation was observed between: RNFL thickness and ON volume and ON diameter and larger average and vertical cup-to-disk ratios.
6	a) SD-OCT; DTI b) Tratos óticos/ a) SD-OCT; DTI b) Optic Tracts	Os TO de pacientes com glaucoma apresentaram uma correlação significativa com a espessura média da pRNFL e com o desvio médio do campo visual, enquanto a densidade das fibras das radiações óticas mostrou uma correlação significativa apenas com a espessura da pRNFL/OTs of glaucoma patients showed a significant correlation with the average pRNFL thickness and VFMD and whereas FD of the ORs showed a significant correlation with pRNFL thickness only.
12,13,25, 26	a) SD-OCT; MRI and/or DTI b) Densidade/Morfologia do Núcleo Geniculado Lateral (LGN)/ a) SD-OCT; MRI and/or DTI b) Density/Morphology of Lateral Geniculate Nucleus (LGN)	A altura e o volume do LGN foram significativamente menores em pacientes com glaucoma. A espessura da RNFL temporal correlacionou-se com o volume do LGN contralateral, e a altura do LGN apresentou uma correlação mais significativa com o dano no disco ótico/LGN height and volume were significantly smaller in glaucoma patients. Temporal RNFL thickness correlated with the volume of the contralateral LGN and LGN height was more significantly correlated with damage to the optic disc.
6,20,23	a) SD-OCT; DTI b) Radiações Óticas/ a) SD-OCT; DTI b) Optic Radiation	Os parâmetros de gravidade do glaucoma (especialmente a VCDR) apresentaram uma associação mais forte com os parâmetros de difusão das radiações óticas homolaterais do que com os contralaterais. A associação dos parâmetros de difusividade (principalmente a anisotropia fracionada – FA) com a gravidade do glaucoma sugere que as alterações microestruturais das radiações óticas são um dos componentes da severidade da doença, podendo influenciar o estado clínico dos pacientes e a alteração do campo visual/ Glaucoma severity parameters (especially VCDR) were more strongly associated with homolateral optic radiations diffusion parameters than with contralateral parameters. Association of diffusivity parameters (mainly FA), with the severity of glaucoma, suggesting that microstructural changes to the optic radiations is one of the components of the severity that could participate in the clinical status of the patients and the alteration of the VF.

3,10,14,17,20,21,27	a) SD-OCT; MRI e/ou BOLD-fMRI b) Alterações Estruturais e Funcionais do Cérebro/ a) SD-OCT; MRI and/or BOLD-fMRI b) Structural and functional brain abnormalities	A área superficial do polo occipital no hemisfério esquerdo apresentou correlação significativa com os valores de desvio médio da perimetria, acuidade visual, idade e espessura da RNFL. Os parâmetros de DTI dessas regiões de substância branca (WM) correlacionaram-se com o MD e a espessura da RNFL. Foram encontradas correlações significativas entre a área de secção transversal (CSA) e a espessura da pRNFL. O dano na RNFL manifestou-se como atrofia na área de Brodmann 19, aumento de volume na área de Brodmann 18 e grandes alterações no sinal BOLD na área de Brodmann 17. Pacientes com GPAA apresentaram diminuição cortical bilateral significativo na metade anterior do córtex visual/The surface area of the occipital pole in the left hemisphere was significantly correlated with perimetry mean deviation values, visual acuity, age, and retinal nerve fiber layer thickness. The DTI parameters of these WM regions correlated with the mean deviation of visual field (MDVF) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. There were significant correlations between CSA and cpRNFLT. Damage to the RNFL appeared as atrophy in Brodmann area 19, increased volume in Brodmann area 18, and large BOLD signal changes in Brodmann area 17. POAG patients showed significant bilateral cortical thinning in the anterior half of the visual cortex.
1,8,14,16,17,19,22	a) SD-OCT; DTI e/ou rsfMRI-fALFF b) Variações na Atividade Cerebral/ a) SD-OCT; DTI and/or rsfMRI-fALFF b) Cerebral Activity Variations	Foram encontradas associações positivas significativas entre os índices de disrupção e o Índice de Campo Visual (VFI), a CCGR e da espessura RNFL. O dano à RNFL manifestou-se como atrofia em áreas de Brodmann/There were significant positive associations between disruption indices and VFI, Macula GCL and RNFL. Damage to the RNFL appeared as atrophy in Brodmann area.
9	a) SD-OCT; 3D MRI b) Densidade/Morfologia do Fluxo Sanguíneo Cerebral/ a) SD-OCT; 3D MRI b) Density/Morphology of Cerebral Blood Flow	Foram encontradas correlações positivas entre a espessura do CCG e o fluxo sanguíneo cerebral normalizado (zCBF) nas áreas V2 e VP do hemisfério direito, bem como entre a espessura da camada de fibras nervosas da retina (RNFL) e o zCBF nas áreas V2 e VP do hemisfério direito/Positive correlations were found between GCC thickness and zCBF in area V2 and area VP of the right hemisphere, between RNFL thickness and zCBF in area and area VP of the right hemisphere.
4,5,15,18	a) SD-OCT; MRI e/ou DIR; MRS b) Densidade/Morfologia de Outras Alterações na Via Ótica/ a) SD-OCT; MRI and/or DIR; MRS b) Density/Morphology of Other Visual Pathway Changes	Em pacientes com NOG e hipersinal patológico do nervo ótico em DIR, observaram-se valores significativamente aumentados de pressão intraocular (PIO) e uma redução significativa na espessura da RNFL. O diâmetro do nervo ótico apresentou correlação com a espessura ipsilateral da RNFL/ In patients with glaucomatous optic neuropathy (GON) and pathologic optic nerve DIR hypersignal, significantly increased IOP and significantly decreased RNFL thickness values are present. The OND was correlated with the ipsilateral RNFL thickness.

Legenda/Legend: BA = Área de Brodmann; C/D = Razão escavação/disco; CCG = Complexo de Células Ganglionares; FA = Anisotropia Fracionada; FMRIB = Ressonância Magnética Funcional do Cérebro; GM = Substância Cinzenta; LGN = Núcleo Geniculado Lateral; MD = Difusividade Média; OCT = Tomografia de Coerência Ótica; ON = Nervo Ótico; GPAA = Glaucoma Primário de Ângulo Aberto; PSD = Desvio Padrão do Padrão; RNFL = Camada de Fibras Nervosas da Retina; SAR = Razão Média de Intensidade do Sinal; VBM = Morfometria Baseada em Voxel; WM = Substância Branca; DTI = Imagem por Tensor de Difusão; SD-OCT = Tomografia de Coerência Ótica de Domínio Espectral; RM = Ressonância Magnética; dMRI = Ressonância Magnética de Difusão; rsfMRI-fALFF = Ressonância Magnética Funcional em Estado de Repouso com Amplitude Fracionária de Flutuação de Baixa Frequência; BOLD-fMRI = Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação do Sangue; DIR = Recuperação por Inversão Dupla; MRS = Espectroscopia por Ressonância Magnética; FDC = Densidade e Secção Transversal das Fibras; FD = Densidade das Fibras; HC = Controle Saudável; FBA = Análise Baseada em Fixels; IO = Intraorbital; ICAN = Intracanalicular; ICRAN = Intracraniano; pRNFL = Camada de Fibras Nervosas Peripapilar; VFMD = Desvio Médio do Campo Visual; DIR = Recuperação por Inversão Dupla; VC = Córtex Visual; CD = Razão Escavação/Disco; NAA = N-Acetil Aspartato; B.PTR = Radiação Talâmica Posterior Bilateral; B.SS = Estrato Sagital Bilateral; B.CgH = Cíngulo-Hipocampo Bilateral; B.FX = Fórnix/Estria Terminal Bilateral; SA = Alteração do Sinal; ONH = Cabeça do Nervo Ótico; SAP = Perimetria Automatizada Padrão; ILF = Fascículo Longitudinal Inferior; OR = Radiação Ótica; ROC = Curva ROC (Receiver Operating Curve); DNO = Diâmetro do Nervo Ótico; NO = Nervo Ótico; TO = Trato Ótico; CSA = Área de Secção Transversal/BA = Brodmann area; C/D = cup to disc ratio; FA = fractional anisotropy; FMRIB = Functional MR Imaging of the Brain; GM = gray matter; LGN = lateral geniculate nucleus; MD = mean diffusivity; OCT = optical coherence tomography; ON = optic nerve; POAG = primary open-angle glaucoma; PSD = pattern SD; RNFLT = retinal nerve fiber layer thickness; SAR = signal-intensity average ratio; VBM = voxel-based morphometry; WM = white matter; DTI = Diffusion Tensor Imaging; SD-OCT = Spectral Domain optical coherence tomography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; dMRI = Diffusion Magnetic Resonance Imaging; rsfMRI-fALFF = Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Fractional Amplitude Of Low-Frequency Fluctuation; BOLD-fMRI = Blood Oxygenation Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging; DIR = Double Inversion Recovery; MRS = Magnetic Resonance Spectroscopy; FDC = Fiber Density And Cross-Section; FD = Fiber Density; HC = Healthy Controls; FBA = Fixel-Based Analysis; IO = Intraorbital; ICAN = Intracanalicular; ICRAN = Intracranial; Prfni = Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer; VFMD = Visual Field Mean Deviation; DIR = Double Inversion Recovery; VC = Visual Cortex; CD = Cup/Disk Ratio; NAA = N-Acetyl Aspartate; B.PTR = Bilateral Posterior Thalamic Radiation; B.SS = Bilateral Sagittal Stratum; B.CgH = Bilateral Cingulum-Hippocampus; B.FX = Bilateral Fornix/Stria Terminalis; SA = Signal Alteration; ONH = Optic Nerve Head; SAP = Standard Automated Perimetry; ILF = Inferior Longitudinal Fascicle; OR = Optic Radiation; ROC = Receiver Operating Curve; OND = Optic Nerve Diameter; ON = Optic Nerve; OT = Optic Tract; CSA = cross-sectional area.

No que diz respeito ao nervo ótico, os estudos 2, 7, 11, 24 e 28 identificaram uma correlação entre a espessura da CFNR com o volume/diâmetro do nervo ótico e a relação escavação/disco. Estes achados indicam um envolvimento patológico do nervo ótico tanto no glaucoma normotensional (GNT) como no GPAA.

Os estudos 12, 13, 25 e 26 focaram-se no corpo geniculado lateral (CGL), tendo a maioria relatado que a altura e o volume do CGL eram significativamente menores em pacientes com glaucoma. O estudo 13 observou especificamente que a espessura nasal da CFNR estava correlacionada com o volume contralateral do CGL ($r = 0,471$; $p = 0,05$), enquanto a espessura temporal da CFNR estava associada ao volume ipsilateral do CGL ($r = 0,603$; $p = 0,015$). Embora a maioria dos estudos não tenha apresentado uma correlação direta entre a espessura da CFNR e os parâmetros do CGL, o estudo 13 sugeriu que a espessura da CFNR aparenta estar relacionada com o volume do CGL contralateral.

Três estudos (6, 20, 23) investigaram as radiações óticas e os tratos óticos. Estes estudos indicaram que a relação vertical escavação/disco (VCDR) estava mais fortemente associada aos parâmetros de difusão da radiação ótica homolateral do que aos parâmetros contralaterais. Além disso, a avaliação dos tratos óticos revelou correlações significativas com a espessura média da CFNR peripapilar em pacientes com glaucoma.

Outras alterações na via ótica foram descritas nos estudos 4, 5, 15 e 18, incluindo: Aumento significativo da PIO; Diminuição da espessura da CFNR em pacientes com NOG; Hiperintensidade DIR patológica do nervo ótico.

3.3 RESULTADOS FUNCIONAIS E METABÓLICOS

As principais anormalidades cerebrais identificadas através da RM e/ou da fMRI dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD-fMRI) localizaram-se no córtex visual. Foi observada atrofia e redução da espessura em várias regiões do córtex visual, particularmente no hemisfério esquerdo, correlacionando-se com o perfil de espessura da CFNR. Estes resultados foram reportados nos estudos 3, 10, 14, 17, 20, 21 e 27.

Vários estudos concentraram-se nas alterações da atividade cerebral em pacientes com glaucoma, utilizando principalmente fMRI em estado de repouso (rs-fMRI) e a amplitude fracionada das flutuações de baixa frequência (fALFF). A rs-fMRI foi utilizada para analisar a conectividade funcional do cérebro em estado de repouso, sem estimulação visual (Biswal et al., 2010).

Os estudos 1, 8, 14, 16, 17, 19 e 22 demonstraram associações positivas significativas entre os índices de disrupção da rede funcional e o índice do campo visual (VFI), CGR e espessura da CFNR. A atrofia de CFNR refletiu-se também como atrofia em áreas de Brodmann, sugerindo uma ligação estrutural-funcional entre estas regiões e os danos glaucomatosos encontrados.

Em contraste, o estudo 9 concentrou-se no fluxo sanguíneo cerebral (CBF) e identificou correlações positivas entre a espessura do complexo de células ganglionares (GCC) e o zCBF nas áreas V2 e VP do hemisfério direito. Além disso, foram observadas correlações entre a espessura da CFNR e o zCBF nestas regiões, destacando a relação entre a integridade estrutural da retina e a perfusão cerebral em pacientes com glaucoma.

Regarding the optic nerve, studies 2, 7, 11, 24, and 28 identified correlations between RNFL thickness, optic nerve (ON) volume/diameter, and cup-to-disc ratio, indicating pathological involvement of the optic nerve in both normal-tension and high-tension glaucoma.

Studies 12, 13, 25, and 26 have focused on the lateral geniculate body (LGN), with most reporting that LGN height and volume were significantly smaller in glaucoma patients. Study 13 specifically noted that nasal RNFL thickness was correlated with contralateral LGN volume ($r = 0.471$, $p = 0.05$), whereas temporal RNFL thickness was associated with ipsilateral LGN volume ($r = 0.603$, $p = 0.015$). Although most studies did not find a direct correlation between RNFL thickness and LGN parameters, study 13 suggested that RNFL thickness is related to the volume of the contralateral LGN.

Three studies (6, 20, 23) investigated the optic radiations and optic tracts. They found that the vertical cup-to-disc ratio (VCDR) was more strongly associated with homolateral optic radiation diffusion parameters than with contralateral parameters. Optic tract assessments showed significant correlations with average peripapillary RNFL thickness in patients with glaucoma.

Additional changes in the visual pathway, such as significantly increased intraocular pressure (IOP) and decreased RNFL thickness in patients with glaucomatous optic neuropathy and pathological optic nerve DIR hyperintensity, have been described in studies 4, 5, 15, and 18.

3.3 FUNCTIONAL AND METABOLIC OUTCOMES

The primary brain abnormalities identified through MRI and/or Blood Oxygenation Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging (BOLD-fMRI) were located in the visual cortex. Atrophy and thinning in various regions of the visual cortex, particularly in the left hemisphere, correlated with the thickness profile of the retinal nerve fiber layer (RNFL). These results have been reported in studies 3, 10, 14, 17, 20, 21, and 27.

Several studies have focused on changes in brain activity in glaucomatous patients, primarily using resting-state functional MRI (rsfMRI) and fractional amplitude of low-frequency fluctuations (fALFF). Resting-state fMRI has been employed to examine the functional connectivity of the brain in a resting state without visual stimulation (Biswal et al., 2010).

Studies 1, 8, 14, 16, 17, 19, and 22 demonstrated significant positive associations between functional network disruption indices and the visual field index (VFI), RGCs, and RNFL thickness. Damage to the RNFL was reflected as atrophy in the Brodmann areas, suggesting a structural-functional link between these regions and glaucomatous damage.

In contrast, Study 9 focused on cerebral blood flow (CBF) and identified positive correlations between ganglion cell complex (GCC) thickness and zCBF in the V2 and VP areas of the right hemisphere. Additionally, correlations were found between RNFL thickness and zCBF in these areas, highlighting the relationship between retinal structural integrity and cerebral perfusion in glaucomatous patients.

4. DISCUSSÃO

Este estudo é pioneiro na compilação e correlação dos resultados de diferentes técnicas de RM com os achados da OCT, identificando várias alterações potencialmente associadas ao diagnóstico precoce do glaucoma na prática clínica. As alterações estruturais observadas na RM, como a redução do volume do CGL e as modificações na via ótica, correlacionam-se significativamente com a espessura da CFNR e as alterações no campo visual, sugerindo uma ligação direta entre a degeneração glaucomatosa e essas estruturas cerebrais.

4.1 RESULTADOS FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS MAIS RELEVANTES

Os achados mais relevantes nesta revisão sistemática foram compilados e estão disponíveis na Tabela 3. A maioria das alterações estruturais observadas na via ótica (estudos 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 18, 20, 23, 24, 25, 26 e 28) e no córtex visual (estudos 3, 10, 14, 17, 20, 21 e 27), através de diferentes técnicas de RM, parecem estar correlacionadas com a espessura da CFNR (avaliação estrutural) e também com alterações de campo visual (avaliação funcional).

Esta relação baseia-se no conhecimento atual sobre a associação entre a CFNR e alterações cerebrais, uma vez que o padrão de espessura da CFNR tem sido investigado e associado como biomarcador em doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla, doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Esta relação poderá refletir a relação da via ótica com o sistema nervoso central (Nagla et al., 2016). Portanto, acreditamos que este princípio pode explicar a correlação observada.

Conforme mencionado anteriormente, neste estudo, os achados mais relevantes seriam aqueles associados às fases iniciais da doença e a casos de PIO normal, pois são mais difíceis de diagnosticar. No entanto, essa associação mostrou-se complexa devido à heterogeneidade na classificação dos estágios do glaucoma e à falta de distinção entre pacientes com glaucoma de PIO elevada e normal em diversos estudos.

Os achados mais significativos para pacientes com GNT foram observados nos estudos 10, 13 e 24. No Estudo 10, o subgrupo GNT apresentou diminuição da anisotropia fracionada (FA) e aumento da difusividade média (MD) na Radiação Talâmica Posterior Bilateral (PTR) e no Estrato Sagital Bilateral (B.SS). Além disso, B.PTR, B.SS, Cíngulo-Hipocampo Bilateral (B.CgH) e Fórnix/Estria Terminal Bilateral (B.FX/ST) foram positivamente correlacionados com a Deformação Média do Campo Visual (VFMD) ($p < 0,05$) e a espessura da CFNR ($p < 0,05$). Estes achados sugerem que a análise DTI baseada em atlas indicou danos ao nível da substância branca em quatro regiões associadas às funções visuais em pacientes com GNT, com uma forte possibilidade de ser útil no diagnóstico precoce e na investigação da progressão da doença e das alterações patológicas. O estudo 13, o grupo GNT apresentou redução significativa do volume do CGL. Além disso, foi identificada uma correlação entre a espessura nasal da CFNR e o volume contralateral do CGL ($r = 0,471$; $p = 0,05$), e entre a espessura temporal da CFNR e o volume ipsilateral do CGL ($r = 0,603$; $p = 0,015$). Estes resultados sugerem, mais uma vez, que a DTI pode ser uma técnica de RM fundamental para avaliar alterações antes das alterações funcionais.

O estudo 24 revelou que o volume do nervo ótico nos

4. DISCUSSION

This study showed several OCT and MRI findings that can be related to the earlier diagnosis of glaucoma in clinical practice. This is the first systematic review to gather and tell the results from various MRI techniques to OCT findings. It also showed that structural MRI findings appear to be primarily related to RNFL and visual field changes, while metabolic findings appear to be more closely associated with GCL changes.

4.1 MOST RELEVANT FUNCTIONAL AND STRUCTURAL RESULTS.

The most relevant findings of this study were derived from the analysis of Table 3, which shows that most structural abnormalities observed in the visual pathway (studies 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 15, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 28) and visual cortex (studies 3, 10, 14, 17, 20, 21, 27), as identified using various MRI techniques, were significantly correlated with RNFL thickness. Additionally, some of these abnormalities also demonstrated a strong association with visual field deficits.

This finding aligns with current knowledge on the relationship between RNFL thickness and brain abnormalities, as emerging evidence suggests that average RNFL thickness is being explored as a potential biomarker for neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. This premise is based on the observation that structural abnormalities in the anterior visual pathway correlate with a greater central nervous system disease burden (Nagla et al., 2016). Consequently, we believe this principle may explain the correlations observed in our study.

As mentioned, for this study, the most relevant findings would be those associated with earlier stages of the disease and cases of normal IOP since they are more challenging to diagnose. However, this association was complex due to the heterogeneity of the classification of glaucoma stages and the lack of distinction between glaucoma patients with high and normal IOP in several studies. The most relevant findings for NTG patients were shown in studies 10, 13 and 24. In Study 10, the NTG subgroup demonstrated decreased fractional anisotropy (FA) and increased mean diffusivity (MD) in Bilateral Posterior Thalamic Radiation (PTR) and Bilateral Sagittal Stratum (B.SS). B. PTR, B.SS, Bilateral Cingulum-Hippocampus (B.CgH), and Bilateral Fornix/Stria Terminalis (B. FX/ST), which were positively correlated with Visual Field Mean Deviation (VFMD) ($p < 0.05$) and RNFL thickness ($p < 0.05$). This means that Atlas-based DTI analysis indicated white matter (WM) damage in the four regions associated with visual and visual-related functions in NTG patients, with a strong possibility of being useful in early diagnosis and investigating disease progression and pathologic changes.

In study 13, the NTG group showed significantly reduced LGN volume. Interestingly, a correlation was found between nasal RNFL thickness and contralateral LGN volume ($r = 0.471$, $p = 0.05$). In addition, the temporal RNFL thickness correlated with the volume of the ipsilateral LGN ($r = 0.603$, $p = 0.015$). This study again shows the possibility of DTI being a substantial technique to assess changes before vision loss occurs.

Different from the other two studies, study 24 showed us that even though optic nerve volume was significantly lower

olhos esquerdo e direito dos pacientes com glaucoma grave era significativamente inferior ao dos pacientes com glaucoma leve e ao grupo controle. Especificamente, os volumes observados foram: glaucoma grave, ($168,70 \pm 46,28 \text{ mm}^3$; $167,40 \pm 45,36 \text{ mm}^3$); glaucoma leve, ($264,03 \pm 78,53 \text{ mm}^3$; $264,76 \pm 78,88 \text{ mm}^3$) e grupo de controle ($297,80 \pm 71,45 \text{ mm}^3$; $296,56 \pm 71,02 \text{ mm}^3$). Estes resultados sugerem que a avaliação do volume do nervo ótico pode ser mais eficaz para monitorizar a progressão da doença do que para o diagnóstico precoce do glaucoma.

Adicionalmente, as alterações funcionais do cérebro (estudos 1, 8, 9, 14, 16, 17, 19 e 22), como variações na atividade cerebral e no fluxo sanguíneo, parecem estar correlacionadas com a espessura da CFNR e da CCG. Estes achados aproximam-se de estudos experimentais em modelos animais, onde foram identificadas alterações estruturais, incluindo a redução da área arborizada dendrítica, do comprimento dos dendritos e do número de dendritos, que se correlacionam com a gravidade da doença (Sarossy M., et al, 2021).

4.2 CORRELAÇÃO DOS RESULTADOS FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS COM A GRAVIDADE DO GLAUCOMA

Em ambos os métodos analisados, os achados mais interessantes e relevantes nos estágios iniciais da NOG foram observados nos estudos 5, 11, 13 e 24. No Estudo 5 foi descrito que os valores de N-acetilaspártato (NAA) obtidos do corpo geniculado lateral em casos suspeitos de glaucoma foram inferiores aos do grupo controle saudável ($p = 0,025$ e $p = 0,011$). Estes achados sugerem que a MRS pode ser útil no diagnóstico precoce do glaucoma, antes mesmo da detecção de alterações estruturais no OCT.

No Estudo 11 foi relatado que olhos com alterações de sinal (SA) leves apresentavam uma área da borda neural significativamente mais estreita, maior volume de escavação e relações escavação/disco médias e verticais mais elevadas ($p = 0,011$; $p = 0,003$; $p = 0,004$; $p = 0,004$, respetivamente). Se estudos adicionais confirmarem esses achados, estas métricas podem tornar-se valiosas na detecção dos estágios iniciais do glaucoma em casos suspeitos.

A DT-MRI/DTI demonstrou ser uma técnica promissora no diagnóstico precoce do glaucoma, uma vez que muitos dos achados ocorrem antes do início da perda visual.

No Estudo 13 verificou-se que a espessura temporal da CFNR estava correlacionada com o volume do CGL ipsilateral ($r = 0,603$; $p = 0,015$). Esse achado pode ser um indicador precoce de dano na CFNR, mesmo antes da repercussão no campo visual. No entanto, são necessários mais estudos para validar a precisão desses achados em todos os casos de glaucoma.

Os estudos 6, 20 e 23 encontraram uma correlação positiva entre os parâmetros de difusividade e a gravidade do glaucoma, revelando que os danos na via visual aumentam com a gravidade clínica da doença. Isso indica que a DTI pode detetar lesões axonais e microestruturais na via visual numa fase inicial, mesmo antes de serem identificadas alterações no campo visual através da perimetria.

5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresentou quatro principais limitações que dificultaram a correlação direta entre alguns achados e impediu

in both the left and right eyes of the severe glaucoma group ($168.70 \pm 46.28 \text{ mm}^3$; $167.40 \pm 45.36 \text{ mm}^3$) than in the mild glaucoma group ($264.03 \pm 78.53 \text{ mm}^3$; $264.76 \pm 78.88 \text{ mm}^3$) and the control group ($297.80 \pm 71.45 \text{ mm}^3$; $296.56 \pm 71.02 \text{ mm}^3$), these results are better indicators for follow up rather than early diagnosis.

On the other hand, functional brain alterations (studies 1, 8, 9, 14, 16, 17, 19, 22), such as variations in activity and blood flow, appear to correlate with RNFL and GCL thickness. This aligns with findings from animal studies, where structural changes - including a reduction in dendritic arbor area, dendrite length, and dendrite number - were observed and found to correlate with disease severity (Sarossy M., et al, 2021).

4.2 CORRELATION OF FUNCTIONAL AND STRUCTURAL RESULTS WITH GLAUCOMA SEVERITY

In both methods analyzed, the most interesting and relevant findings in the early stages of GON were shown in studies 5, 11, 13, and 24. In Study 5, it was described that NAA values obtained from CGL in glaucoma suspect cases were lower than those in the healthy control group (both $p = 0.025$, $p = 0.011$), which might be useful for early diagnosis of glaucoma when there are still no structural abnormalities found on OCT.

Study 11 reported that eyes with mild signal alterations (SA) exhibited a significantly narrower neural rim area, larger cup volume, and higher average and vertical cup-to-disk ratios than eyes without SA ($p = 0.011$, 0.003 , 0.004 , and 0.004 , respectively). If further studies confirm these findings, these metrics could prove valuable in detecting early stages of glaucoma in suspected cases.

DTI has proven to be a strong ally in the early diagnosis of glaucoma since many of the findings precede the onset of visual loss. In study 13, Temporal RNFL thickness was found to correlate with the volume of the ipsilateral LGN ($r = 0.603$, $p = 0.015$), which might be an interesting finding to detect early damage of the RNFL when there is still no repercussion in the visual field; however, further studies are needed to support the accuracy of these findings in all glaucoma cases.

Studies 6, 20, and 23 have found a positive correlation between diffusivity parameters and glaucoma severity, revealing that visual pathway damage correlates with clinical severity in glaucoma. This means that DTI can detect axonal and microstructural injuries in the visual pathway at an early stage, even before the visual field defect can be detected by perimetry.

5. LIMITATIONS

We faced four main limitations in this study, the first two being differences in classification and parameters used to divide patients and the fact that most studies did not distinguish the severity of different glaucoma patients and normal-tension glaucoma patients. Another limitation was the heterogeneity of age and disease duration among the selected studies. The last limitation we faced was the variety of techniques used, in which different parts of the cortex and the visual pathway were evaluated, which made it difficult to directly relate some of the findings.

uma análise uniforme dos resultados. Diferenças na classificação e nos parâmetros utilizados para agrupar os pacientes. A maioria dos estudos não diferenciou claramente a gravidade dos casos de glaucoma com fragilidades na distinção de pacientes com GNT dos GPAA. Heterogeneidade na idade e na duração da doença entre os estudos selecionados, o que pode ter influenciado a variabilidade dos resultados e variedade de técnicas utilizadas, com diferentes abordagens para avaliar diferentes partes do córtex e da via visual.

6. CONCLUSÕES

Nesta revisão sistemática, foram analisadas diversas alterações ao longo da via ótica e do córtex visual em pacientes com glaucoma utilizando RM. Estas alterações demonstraram uma forte correlação não apenas com os achados clínicos da OCT, mas também com a gravidade da patologia.

A RM provou ser uma ferramenta valiosa para avaliar as mudanças associadas à neuropatia ótica glaucomatosa, tanto nos estágios iniciais como nos estágios mais avançados, nos quais se observam alterações significativas, como redução da altura e do volume do corpo geniculado lateral e parâmetros de difusão da radiação ótica.

Assim, podemos concluir que a RM pode ser útil não apenas no diagnóstico, mas também como um método complementar para o seguimento dos pacientes, em conjunto com a OCT e a avaliação do campo visual. As principais técnicas de RM que podem contribuir para uma melhor compreensão das alterações na NOG incluem: DT-MRI/DTI, rs-fMRI e a amplitude fracionada das flutuações de baixa frequência, BOLD-fMRI e MRS.

Estas técnicas permitem avaliar tanto as alterações cerebrais quanto as mudanças na via visual. Esta revisão sistemática permitiu, pela primeira vez, compilar informações de duas técnicas diferentes.

Apesar das dificuldades, há um potencial significativo para utilizar diferentes parâmetros de RM em diferentes momentos da evolução da doença. Dessa forma, acreditamos que esta revisão contribui para uma melhor compreensão de quais parâmetros de RM podem desempenhar um papel fundamental no diagnóstico precoce do glaucoma, devido à sua relação com o estágio da patologia.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum

AGRADECIMENTOS

Esta investigação não recebeu financiamento específico de agências do setor público, comercial ou sem fins lucrativos.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Joana Rita Creado e Pedro Camacho foram responsáveis pela concepção e desenho do estudo. Joana Rita Creado foi responsável pela recolha de dados. Joana Rita Creado, Pedro Camacho e Marco Caetano realizaram a análise e interpretação dos resultados. Joana Rita Creado redigiu o manuscrito com contribuições de todos os autores.

Todos os autores revisaram os resultados e aprovaram a versão final do manuscrito.

6. CONCLUSIONS

In this systematic review, various alterations along the optic pathway and visual cortex in glaucomatous patients were addressed through MRI. These changes demonstrated a strong relationship not only with the clinical findings of OCT but also with the severity of the pathology. MRI proved to be a strong ally to access GON changes not only in the early stages but also in later stages with more severe changes, such as LGN height and volume and optic radiation diffusion parameters. So, we can conclude that MRI may be useful not only in the diagnosis but also as the best way to follow up patients alongside OCT and the visual field.

The main MRI techniques that can help us better understand GON changes are DTI, rsfMRI-fALFF, BOLD-fMRI, and MRS, to access both brain and visual pathway changes.

We had the opportunity to compile information from two different techniques for the first time, and despite the difficulties, there seems to be the potential to take advantage of different information at different times of the disease.

Therefore, we believe that this review contributes to a better understanding of which MRI parameters may play an important role in the early diagnosis of glaucoma due to their relationship with the stage of the pathology.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

AUTHORS CONTRIBUTIONS STATEMENT

Joana Rita Creado and Pedro Camacho were responsible for study conception and design. Joana Rita Creado was responsible for data collection. Joana Rita Creado, Pedro Camacho and Marco Caetano made the analysis and interpretation of results. Joana Rita Creado wrote the manuscript with input of all authors.

All authors have reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- Aksoy DÖ, Umurhan Akkan JC, Alkan A, Aralaşmak A, Otçu Temur H, Yurtsever İ. Magnetic Resonance Spectroscopy Features of the Visual Pathways in Patients with Glaucoma. *Clin Neuroradiol* **29**:615–621, 2019.
- Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus* **12**:11686, 2020.
- Chen Z, Wang J, Lin F, Dai H, Mu K, Zhang H. Correlation between lateral geniculate nucleus atrophy and damage to the optic disc in glaucoma. *J Neuroradiol* **40**:281–287, 2013.
- Ciò F, Garaci F, Minosse S, Passamonti L, Martucci A, Lanzafame S, Giuliano F, Picchi E, Mancino R, Guerrisi M, Nucci C, Floris R, Toschi N. Disruption of structural brain networks in Primary Open Angle Glaucoma. 1705–1708, 2020.
- Ersoz MG, Pekcevik Y, Ayintap E, Gunes IB, Mart DK, Yucel E, Türe G. MR Imaging of the Anterior Visual Pathway in Primary Open-Angle Glaucoma: Correlation with Octopus 101 Perimetry and Spectralis Optical Coherence Tomography Findings. *Curr Eye Res* **42**:995–1001, 2017.
- Esporcatte BLB, Tavares IM. Normal-tension glaucoma: An update. *Arq Bras Oftalmol* **79**:270–276, 2016.
- Frezzotti P, Giorgio A, Toto F, de Leucio A, de Stefano N. Early changes of brain connectivity in primary open angle glaucoma. *Hum Brain Mapp* **37**:4581–4596, 2016.
- Fukuda M, Omodaka K, Tatewaki Y, Himori N, Matsudaira I, Nishiguchi KM, Murata T, Taki Y, Nakazawa T. Quantitative MRI evaluation of glaucomatous changes in the visual pathway. *PLoS ONE* **13**:1–14, 2018.
- Furlanetto RL, Teixeira SH, Gracitelli CPB, Lottenberg CL, Emori F, Michelan M, Amaro E, Paranhos A. Structural and functional analyses of the optic nerve and lateral geniculate nucleus in glaucoma. *PLoS ONE* **13**:1–22, 2018.
- Gerente VM, Schor RR, Chaim KT, de Maria Felix M, Ventura DF, Teixeira SH, Lottenberg CL, Amaro E, Paranhos A. Evaluation of glaucomatous damage via functional magnetic resonance imaging, and correlations thereof with anatomical and psychophysical ocular findings. *PLoS ONE* **10**:1–12, 2015.
- Gracitelli CP, Duque-Chica GL, Sanches LG, Moura AL, Nagy BV, Teixeira SH, Amaro E, Ventura DF, Paranhos A. Structural Analysis of Glaucoma Brain and its Association with Ocular Parameters. *J Glaucoma* **29**:393–400, 2020.
- Haykal S, Ćurčić-Blake B, Jansonius NM, Cornelissen FW. Fixel-based analysis of visual pathway white matter in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **60**:3803–3812, 2019.
- Haykal S, Jansonius NM, Cornelissen FW. Investigating changes in axonal density and morphology of glaucomatous optic nerves using fixel-based analysis. *Eur J Radiol* **133**:109356, 2020.
- Jiang MM, Zhou Q, Liu XY, Shi CZ, Chen J, Huang XH. Structural and functional brain changes in early- and mid-stage primary open-angle glaucoma using voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)* **96**:1–7, 2017.
- Kaushik M, Graham SL, Wang C, Klistorner A. A topographical relationship between visual field defects and optic radiation changes in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**:5770–5775, 2014.
- Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Pietura R, Pankowska A, Szczuka B, Żarnowska I, Łukasik U, Żarnowski T. Results of Neuroimaging in Patients with Atypical Normal-Tension Glaucoma. *Biomed Res Int* 2020:9093206, 2020.
- Lagrèze WA, Gaggli M, Weigel M, Schulte-Mönting J, Bühler A, Bach M, Munk RD, Bley TA. Retrobulbar optic nerve diameter measured by high-speed magnetic resonance imaging as a biomarker for axonal loss in glaucomatous optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **50**:4223–4228, 2009.
- Lee JY, Jeong HJ, Lee JH, Kim YJ, Kim EY, Kim YY, Ryu T, Cho ZH, Kim YB. An investigation of lateral geniculate nucleus volume in patients with primary open-angle glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **55**:3468–3476, 2014.
- Lee JY, Kwon HJ, Park SJ, Yoo C, Kim YY, Kim EY. Signal Alteration in the Optic Nerve Head on 3D T2-weighted MRI: a Potential Neuroimaging Sign of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Curr Eye Res* **43**:397–405, 2018.
- Lešták J, Kyncl M, Fůs M, Marešová K. Optic chiasm width in normotensive and hypertensive glaucomas. *Ceska Slov Oftalmol* **76**:126–128, 2020.
- Li HL, Chou XM, Liang Y, Pan T, Zhou Q, Pei CG, Jiang J, Li B, Shao Y. Use of rsfMRI-fALFF for the detection of changes in brain activity in patients with normal-tension glaucoma. *Acta Radiologica* **62**(3):414–422, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0284185120926901>
- Li T, Qu X, Chen W, Wang Q, Wang H, Wang Y, Huang C, Zhang X, Wang N, Xian J. Altered information flow and microstructure abnormalities of visual cortex in normal-tension glaucoma: Evidences from rest-state fMRI and DKI. *Brain Research* 1741:146874, 2020.
- Mariottoni EB, Jammal AA, Berchuck SI, Shigueoka LS, Tavares IM, Medeiros FA. An objective structural and functional reference standard in glaucoma. *Scientific Reports* **11**:1–10, 2021a.
- Martucci A, Di Giuliano F, Minosse S, Pocobelli G, Nucci C, Garaci F. MRI and Clinical Biomarkers Overlap between Glaucoma and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 5;**24**(19):14932. doi: 10.3390/ijms241914932. PMID: 37834380; PMCID: PMC10573932.
- Miller N, Liu Y, Krivochenitser R, Rokers B. Linking neural and clinical measures of glaucoma with diffusion magnetic resonance imaging (dMRI). *PLoS ONE* **14**(5):1–14, 2019.
- Minosse S, Garaci F, Martucci A, Lanzafame S, Giuliano F, Picchi E, Cesareo M, Mancino R, Guerrisi M, Pistolese CA, Floris R, Nucci C, Toschi N. Primary open angle glaucoma is associated with functional brain network reorganization. *Frontiers in Neurology* **10**:1–11, 2019.
- Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. The Hub-and-Spoke Management of Glaucoma. *Frontiers in Neuroscience* **14**:1–7, 2020.
- Pezzullo L, Streatfeild J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Services Research* **18**(1):1–13, 2018.
- Ramli NM, Sidek S, Rahman FA, Peyman M, Zahari M, Rahmat K, Ramli N. Novel use of 3T MRI in assessment of optic nerve volume in glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **252**(6):995–1000, 2014.
- Sarossy M, Crowston J, Kumar D, Weymouth A, Wu Z. Prediction of glaucoma severity using parameters from the electroretinogram. *Scientific Reports* **11**:1–9, 2021.
- Sartoretti T, Stürmer J, Sartoretti E, Najafi A, Schwenk Á, Wyss M, Binkert C, Sartoretti-Schefer S. Long segment 3D double inversion recovery (DIR) hypersignal on MRI in glaucomatous optic neuropathy. *BMC Ophthalmology* **19**(1):1–7, 2019.
- Schmidt MA, Knott M, Heidemann R, Michelson G, Kober T, Dörfler A, Engelhorn T. Investigation of lateral geniculate nucleus volume and diffusion tensor imaging in patients with normal tension glaucoma using 7 tesla magnetic resonance imaging. *PLoS ONE* **13**(6):1–12, 2018.
- Silva F, Ferreira F, Faria P, Sobral I, Rodrigues M, Pratas J, Silva JF, Grazina M, Pereira JM, Girão H, Pereira P. Análise por Sequenciação do Gene MYOC em

- Doentes com Glaucoma Primário de Ângulo Aberto da Região Centro de Portugal. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **62**:6539–6547, 2021.
- Tellouck L, Durieux M, Coupé P, Cougnard-Grégoire A, Tellouck J, Tourdias T, Munsch F, Garrigues A, Helmer C, Malet F, Dartigues JF, Dousset V, Delcourt C, Schweitzer C. Optic radiations microstructural changes in glaucoma and association with severity: A study using 3-tesla-magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **57**(15):6539–6547, 2016.
- Wang Q, Chen W, Qu X, Wang H, Wang Y, Zhang X, Li T, Wang N, Xian J. Reduced cerebral blood flow in the visual cortex and its correlation with glaucomatous structural damage to the retina in patients with mild to moderate primary open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma* **27**(9):816–822, 2018.
- Wang R, Tang Z, Sun X, Wu L, Wang J, Zhong Y, Xiao Z. White matter abnormalities and correlation with severity in normal tension glaucoma: A whole brain atlas-based diffusion tensor study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **59**(3):1313–1322, 2018.
- Wang Y, Lu W, Yan T, Zhou J, Xie Y, Yuan J, Liu G, Teng Y, Han W, Chen D, Qiu J. Functional MRI reveals effects of high intraocular pressure on central nervous system in high-tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmologica* **97**(3):e348, 2019.
- Yu L, Xie B, Yin X, Liang M, Evans AC, Wang J, Dai C. Reduced Cortical Thickness in Primary Open-Angle Glaucoma and Its Relationship to the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *PLoS ONE* **8**(9):1–7, 2013.
- Zhang YQ, Li J, Xu L, Zhang L, Wang ZC, Yang H, Chen CX, Wu XS, Jonas JB. Anterior visual pathway assessment by magnetic resonance imaging in normal-pressure glaucoma. *Acta Ophthalmologica* **90**(4):295–302, 2012.
- Zhou W, Muir ER, Chalfin S, Nagi KS, Duong TQ. MRI Study of the Posterior Visual Pathways in Primary Open Angle Glaucoma. *Journal of Glaucoma* **26**(2):173–181, 2017

MATERIAL SUPPLEMENTAR 1/SUPPLEMENTARY MATERIAL 1

a) MEDLINE and Cochrane Library

- #1: "tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields] AND "tomography"[All Fields]) OR ("tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("OCT"[All Fields] AND "tomography"[All Fields]) OR "oct tomography"[All Fields] OR "OCT"[All Fields] OR ("spectral"[All Fields] OR "spectrally"[All Fields]) AND ("domain s"[All Fields] OR "domains"[All Fields] OR "protein domains"[MeSH Terms] OR ("protein"[All Fields] AND "domains"[All Fields]) OR "protein domains"[All Fields] OR "domain"[All Fields]) AND "OCT"[All Fields] OR "Spectralis"[All Fields]
- #2: ("magnet s"[All Fields] OR "magnetical"[All Fields] OR "magnetically"[All Fields] OR "magnetics"[MeSH Terms] OR "magnetics"[All Fields] OR "magnetic"[All Fields] OR "magnetisation"[All Fields] OR "magnetisations"[All Fields] OR "magnetised"[All Fields] OR "magnetism"[All Fields] OR "magnetisms"[All Fields] OR "magnetization"[All Fields] OR "magnetizations"[All Fields] OR "magnetize"[All Fields] OR "magnetized"[All Fields] OR "magnetizing"[All Fields] OR "magnets"[MeSH Terms] OR "magnets"[All Fields] OR "magnet"[All Fields]) AND "resonance"[All Fields] OR ("magnetic resonance imaging"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "magnetic resonance imaging"[All Fields] OR "mri"[All Fields])
- #3: "glaucoma"[MeSH Terms] OR "glaucoma"[All Fields] OR "glaucomas"[All Fields] OR ("glaucoma, open angle"[MeSH Terms] OR ("glaucoma"[All Fields] AND "open angle"[All Fields]) OR "open-angle glaucoma"[All Fields] OR ("open"[All Fields] AND "angle"[All Fields] AND "glaucoma"[All Fields]) OR "open angle glaucoma"[All Fields] OR "OAG"[All Fields] OR ("ocular hypertension"[MeSH Terms] OR ("ocular"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "ocular hypertension"[All Fields])

b) Scopus keywords

"open AND angle AND glaucoma AND oct AND tomography AND mri AND PUBYEAR > 2005 AND PUBYEAR < 2023 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optical Coherence Tomography") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Controlled Study") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Tomography, Optical Coherence") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Glaucoma") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Pathology") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retinal Nerve Fiber Layer Thickness") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Nuclear Magnetic Resonance Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Diagnostic Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Nerve") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Disk") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retinal Ganglion Cells") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retina Ganglion Cell") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retina") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Pathophysiology") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Open Angle Glaucoma") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual Field") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Nerve Fibers") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual Acuity") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Nerve Fiber") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Magnetic Resonance Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Glaucoma, Open-Angle") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Prospective Study") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual System Parameters") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual Fields") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Diffusion Tensor Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Spectral Domain Optical Coherence Tomography") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Perimetry") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual System") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Prospective Studies") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Young Adult") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optical Coherence Tomography Angiography") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Nerve Diseases") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Aged, 80 And Over") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Nerve Disease") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retina Blood Vessel") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retinal Nerve Fiber Layer") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Disease Severity") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Comparative Study") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retinal Thickness") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retinal Vessels") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Chiasm") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Follow Up") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Visual Field Defect") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Neuroimaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Functional Magnetic Resonance Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Tract") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optic Nerve Head") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Macular Thickness") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retina Nerve Cell") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Retina Macula Lutea") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Optical Tomography") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Ocular Hypertension") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Intraocular Hypertension") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Diffusion Weighted Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Diffusion Magnetic Resonance Imaging") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Blood Vessel Density") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Tomography") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "MRI") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Brain")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))"