



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Mestrado em Genética

*Fausto da Paz Cazorla*

## Caracterização da produção científica sobre polimorfismos genéticos em catarata

Goiânia, GO – Brasil  
2015

Fausto da Paz Cazorla

## Caracterização da produção científica sobre polimorfismos genéticos em catarata

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Katia Karina V. de O. Moura  
Co-orientadora: Dra. Flávia Melo Rodrigues

Goiânia, GO – Brasil  
2015

Dados Internacionais de Catalogação da Publicação (CIP)  
(Sistema de Bibliotecas PUC Goiás)

C386c Cazorla, Fausto da Paz.  
Caracterização da produção científica sobre polimorfismos genéticos em catarata [manuscrito] / Fausto da Paz Cazorla – Goiânia, 2015.  
50 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Genética.

“Orientadora: Profa. Dra. Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura”.

“Co-orientadora: Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues”  
Bibliografia.

1. Catarata. 2. Polimorfismo (Genética). I. Título.

CDU 617.7(043)



**PUC  
GOIÁS**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Universitária, 1069 ● Setor Universitário  
Caixa Postal 86 ● CEP 74605-010  
Goiânia ● Goiás ● Brasil  
Fone: (62) 3946.1070 ● Fax: (62) 3946.1070  
www.pucgoias.edu.br ● prope@pucgoias.edu.br

**ATA COMPLEMENTAR Nº 107/2015**

**MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**DISCENTE: FAUSTO DA PAZ CAZORLA**

**DEFENDIDA EM 10 DE AGOSTO DE 2015 E APROVADO COM CONCEITO..... A**

O título foi alterado (  não (  ) sim \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

.....  
Prof. Dra. Kátia Karina Verolli de O Moura  
(presidente-orientador)

.....  
Prof. Dra. Flávia Melo Rodrigues / PUC Goiás  
(Membro interno)

.....  
Prof. Dr. Paulo Roberto de Melo Reis / PUC Goiás  
(membro interno)

.....  
Prof. Dr. Clausmir Zaneti Jaçomini / UFG  
(membro externo)

*Dedico à minha família:  
meus pais Clácida e Luiz Antônio,  
meus irmãos Fabrício e Flávio,  
minha esposa Cintia  
e meu filho Vítor*

Agradeço aos meus pais, pelo apoio e estímulo incessante desde sempre.

Agradeço aos meus irmãos, companheiros de vida e de profissão, pela longa parceria.

Agradeço à minha esposa Cintia pela compreensão pelos momentos de ausência necessários; e ao meu filho Vítor, por renovar em mim a vontade de viver e de vencer.

Agradeço especialmente aos bons professores que já tive, durante todos os anos de estudos, entre graduação, especializações e pós graduação. Poucos podem realmente ser chamados professores – são os que, além de nos ensinar e estimular, nos fazem perceber que podemos ser melhores a cada dia. Entre estes poucos que conheci, alguns fizeram parte deste projeto: minhas orientadoras Katia K. Verolli e Flávia M. Rodrigues, além do professor Aparecido Divido da Cruz.

A vocês, muito obrigado!

*“Pode o homem tornar-se culto  
pela cultura dos outros; mas só se torna  
sábio pelas próprias experiências.”*

Mansour Chalita

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>12</b>
2.1	Objetivo geral.....	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
<b>3</b>	<b>Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>13</b>
3.1	Cienciometria.....	13
3.2	Catarata.....	14
3.2.1	O cristalino.....	15
3.2.2	Conceito e classificação de catarata.....	18
3.2.3	Epidemiologia e fatores ambientais.....	22
3.2.4	Fatores genéticos relacionados à catarata.....	24
<b>4</b>	<b>Material e métodos.....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>44</b>
	<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>46</b>

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ARC	Age Related Cataract
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dr	Doutor
EPHAN	Eph-receptor tyrosinekinase type
EUA	Estados Unidos da América
FI	Fator de Impacto
GJA	Gap Junction Protein
GST	Glutation S-Transferase
IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
ISI	ISI – Institute for Science Information
mg	miligramas
mm	milímetros
PIB	Produto Interno Bruto
Prof	Professor
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
SCI	<i>Science Citation Index</i>
SciELO	SciELO (Scientific Electronic Library Online)
sHSP	Small Heat Shock Proteins

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia do olho – esquema .....	15
Figura 2 - Anatomia macroscópica do cristalino humano adulto .....	16
Figura 3 - Organização estrutural das fibras de proteínas cristalínias, condição básica para transparência da estrutura - microscopia eletrônica .....	18
Figura 4 - Catarata nuclear .....	20
Figura 5 - Catarata total branca e Catarata polar posterior .....	21
Figura 6 - Catarata sutural e Catarata polar anterior .....	21
Figura 7 - Catarata pulverulenta e Catarata tipo árvore de natal.....	21
Figura 8 - Catarata cortical .....	22
Figura 9 - Causas de cegueira no mundo, em 2010.....	23
Figura 10 - Número de publicações relacionando polimorfismos em catarata, ao longo dos anos..	29
Figura 11 - Distribuição das publicações conforme país de origem .....	30
Figura 12 - Autores com maior número de publicações .....	31
Figura 13 - Análise dos dados conforme a área da publicação .....	31
Figura 14 - Periódicos com maior número de publicações.....	32
Figura 15 - Análise do tipo de publicação .....	33
Figura 16 - Distribuição dos fatores de impacto das publicações .....	34
Figure 17 - Famílias de genes mais estudadas nas publicações analisadas .....	35
Figura 18 - Pesquisa e desenvolvimento nos diversos países do mundo .....	36
Figura 19 - Participação do investimento público e privado em pesquisa e desenvolvimento nos países .....	40

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1 - Lista de instituições que publicaram sobre catarata e polimorfismos .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 2 - Frequência de publicações classificadas por tipo .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 3 - Investimento dos países em pesquisa e desenvolvimento .....</b>	<b>38</b>

## RESUMO

A catarata é a principal causa de cegueira reversível em todo o mundo. Estima-se que atualmente cerca de 20 milhões de pessoas estão cegas devido à catarata, e este número tende a crescer com o aumento da expectativa de vida da população mundial. Qualquer opacidade no cristalino que provoque dispersão da luz e prejuízo para a visão é considerada catarata. Neste trabalho foi feito um levantamento e caracterização da produção científica sobre os polimorfismos genéticos nos diversos tipos de catarata. Foi utilizada a plataforma “Scopus” para o levantamento dos artigos e revisões. Os dados analisados mostraram um número crescente de publicações sobre o assunto nos últimos anos; existe uma grande concentração de trabalhos entre os países que mais publicam sobre polimorfismos em catarata, assim como os autores e instituições. Uma única revista (Molecular Vision) foi responsável por quase 35% das publicações sobre o assunto, e também um artigo se destacou pelo alto fator de impacto do periódico no qual foi publicado. Concluímos que há um crescente interesse pelo domínio do conhecimento dos polimorfismos genéticos da catarata, com aumento expressivo das pesquisas e publicações, vislumbrando um futuro controle da expressão destes genes, com o intuito de controlar o envelhecimento do cristalino e dominar o surgimento da catarata nos indivíduos.

**Palavras-chave:** catarata, cienciometria, polimorfismo genético

## **ABSTRACT**

Cataracts are the leading cause of reversible blindness worldwide. It is estimated that currently about 20 million people are blind due to cataract, and this number is expected to grow with increasing life expectancy of the world population. Any opacity in the crystalline lens that causes light scattering and damage to vision is considered cataract. In this paper we conducted a survey and characterization of scientific literature on genetic polymorphisms in the various types of cataracts. The "Scopus" platform was used for the survey of articles and reviews. The analyzed data showed a growing number of publications on the subject in recent years; there is a large concentration of papers among the countries that publish on polymorphisms in cataracts, as well as the authors and institutions. One single journal (Molecular Vision) accounted for almost 35% of publications on the subject, and also an article stood out for the high impact factor of the journal in which it was published. We conclude that there is a growing interest about genetic polymorphisms of cataract, with a significant increase in research and publications, envisioning a future control of expression of these genes, in order to control the aging of the lens and dominate the emergence of cataract in individuals.

**Keywords:** cataract, scientometrics, genetic polymorphism

## 1 INTRODUÇÃO

A catarata é definida como qualquer opacidade que acomete o cristalino, provocando alteração da visão (DELAYE e TARDIEU, 1983). Isso ocorre quando o índice de refração do cristalino varia significativamente, como resultado de uma mudança das estruturas celulares, ou uma mudança das proteínas que constituem o cristalino, ou de ambos (HEJTMANCIK, KAISER-KUPFER e PIATIGORSKY, 2001).

A catarata, apesar de apresentar fácil diagnóstico e tratamento relativamente barato, ainda é a maior causa de cegueira reversível do mundo. Aproximadamente 20 milhões de pessoas atualmente estão cegas no mundo devido à catarata, e a perspectiva é de que este número aumente nos próximos anos, devido ao aumento da expectativa de vida da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A catarata congênita apresenta origem genética em cerca de um quarto dos casos; os demais estão relacionados a infecções e outras desordens sistêmicas. O conhecimento sobre a herança genética na catarata congênita está relativamente avançado (SHIELS e HEJTMANCIK, 2007). Na catarata relacionada à idade, a opacidade cristalina surge a partir dos 45 anos, e tem forte influência dos danos ambientais acumulados nas proteínas e células do cristalino. A pesquisa sobre as bases genéticas da catarata relacionada à idade tem avançado muito nos últimos anos, e vem ajudando a esclarecer porque indivíduos expostos à mesma condição ambiental apresentam diferentes comportamentos na evolução da doença (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013).

A cienciometria é definida como o estudo dos aspectos quantitativos da ciência, comunicação em ciência e política relacionada à ciência (HESS, 1997). A avaliação cienciométrica das publicações em determinada área do conhecimento permite observar a dinâmica da ciência, evidenciando o sentido para o qual se direcionam as novas pesquisas, além de funcionar como ferramenta na tomada de decisões estratégicas para empresas e instituições governamentais (SANTOS, 2003). A importância da cienciometria se deve à sua capacidade de analisar os aspectos quantitativos referentes à geração, propagação e utilização de informações científicas de um país, de uma comunidade científica, ou de uma instituição (LEYDESDORFF e MILOJEVIĆ, 2015).

O desenvolvimento do conhecimento genético da catarata abre caminhos para uma revolução no tratamento desta patologia de alta prevalência, e está cada vez mais próximo de se tornar realidade. Faz-se necessário uma avaliação do que tem sido publicado nos últimos anos sobre o assunto, de forma a nos preparar para os próximos avanços.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a produção científica envolvendo os estudos de polimorfismos genéticos em catarata, no período de 1980 até outubro de 2014, com o intuito de esclarecer as tendências de desenvolvimento do conhecimento nos diversos aspectos desta patologia.

### **2.2 Objetivos específicos**

- quantificar os trabalhos ao longo dos anos, observando o ritmo de aumento do número de publicações;
- identificar os países que mais publicaram sobre polimorfismos e catarata;
- identificar os autores que mais publicaram sobre o assunto;
- verificar quais as instituições mais relacionadas a estudos sobre este tema;
- verificar quais os periódicos que mais publicaram artigos e revisões sobre o mesmo;
- analisar o fator de impacto dos periódicos citados;
- definir se foram publicados mais artigos ou revisões sobre polimorfismos e catarata;
- verificar as áreas de conhecimento envolvida nas publicações;
- identificar os tipos de catarata mais estudados;
- verificar as famílias de genes mais estudadas.

## 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1 Cienciometria

A cienciometria ou cientometria é o estudo dos aspectos quantitativos da ciência. Pode ser definida como “estudo quantitativo da ciência, comunicação em ciência e política da ciência” (HESS, 1997). A cienciometria é um segmento da sociologia da ciência, sendo aplicada no desenvolvimento de políticas científicas (MACIAS-CHAPULA, 1998). Permite entender melhor a amplitude e a natureza das atividades de pesquisa desenvolvidas nas diferentes áreas do conhecimento (NONATO, 2003). Possibilita ainda avaliar a contribuição de um autor em uma determinada disciplina ou conjunto de pesquisadores em determinada área, para comparar instituições de pesquisa ou países em relação a produção científica mundial ou analisar o impacto de uma publicação em particular (CARVALHO, DINIZ-FILHO e BINI, 2005).

As origens da cienciometria remontam à ideia de Eugene Garfield de criar, na década de 1960, um índice para facilitar a busca por informação científica, o que resultou na criação do *Science Citation Index (SCI)*. Em 1966, na União Soviética, Dobrov editou sua obra *Science about Science*, onde discorre sobre a ciência como um processo de previsão, planejamento e gestão de atividades de pesquisa (GARFIELD, 1979).

Em 1978, o periódico *Sciencometrics* foi lançado e neste mesmo ano foi editado o volume com o título *Toward a Metric of Science: The Advent of Science Indicators*, no qual os autores debatem as novas perspectivas sobre o assunto. Os trabalhos do autor Derek J. de Solla Price, publicados na década de 1960 e 1970, também colaboraram com a criação das bases para os estudos quantitativos da ciência (ELKANA, LEDEBERG, MERTON, TRACKRAY e ZUCKERMAN, 1978).

No Brasil, os estudos cienciométricos começaram na década de 70, quando professores do curso de Pós-Graduação em Ciências da Informação, atualmente Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT), convidaram cientistas internacionais para ministrarem, aos alunos do mestrado, disciplinas que abordavam o tema cienciometria (SILVA, 2014).

A cienciometria possibilita avaliar a potencialidade da base científica e tecnológica dos países, identificar e monitorar projetos promissores para o futuro em determinadas áreas do conhecimento, auxiliando as decisões estratégicas dos gestores da política científica e tecnológica. Calcula-se que circulam hoje pelo mundo um milhão de periódicos científicos. Menos de um por cento encontra-se indexado em um banco de dados chamado ISI – *Institute for Science Information*. Os periódicos são indexados nesta base de dados após rigorosa seleção, o que a qualifica como uma das mais conceituadas do mundo (NONATO, 2003). A base de dados brasileira SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) é uma biblioteca virtual brasileira que disponibiliza periódicos nas áreas de Ciências Agrícolas, Ciências Biológicas, Química, Engenharia, Geociências, Ciências da Saúde e Ciências Humanas (SCIELO - SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE, 2015).

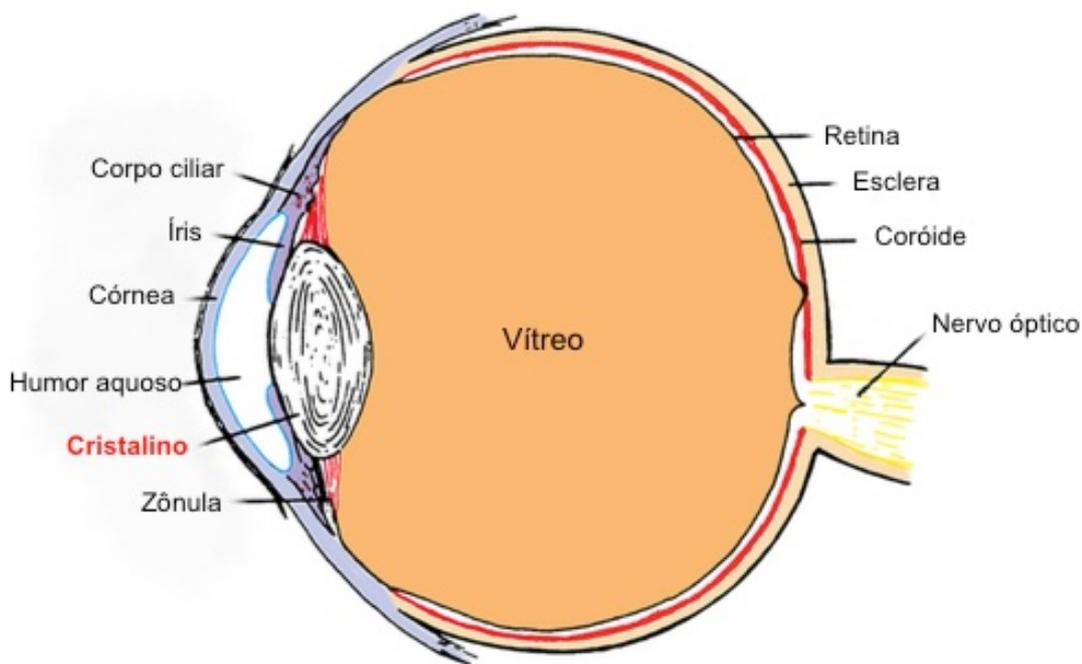
A bibliometria pode ser definida como “a aplicação de métodos matemáticos e estatísticos a livros, artigos e outras mídias de comunicação” (PRITCHARD, 1969), enquanto no mesmo ano a cienciometria foi definida como “pesquisas quantitativas de todas as coisas que dizem respeito à ciência e às quais podem ser atribuídos números”. Analisando tais definições, conclui-se que a cienciometria restringe-se a aplicações da bibliometria. Portanto, a bibliometria agruparia o conjunto de métodos para ajudar a gestão da biblioteca, enquanto a cienciometria pesquisaria as leis que regem a ciência (PRICE, 1969).

A cienciometria e a bibliometria concentram suas atividades nas seguintes áreas: aspectos estatísticos da linguagem e frequência de citação de frases; características da relação autor-productividade medidas por meio de número de artigos ou outros meios; características das publicações; análise de citação, distribuição entre autores, artigos, instituições, revistas, países; uso da informação registrada: circulação em bibliotecas e uso de livros e revistas da própria instituição; uso de bases de dados; obsolescência da literatura, avaliada pelo uso e pela citação; crescimento de literaturas especializadas, bases de dados, bibliotecas; definição e medida da informação (TAGUE-SUTCLIFFE, 1992).

### **3.2 Catarata**

### 3.2.1 O cristalino

O cristalino é um elemento refrativo essencial no olho humano. Localiza-se no segmento anterior do olho, atrás da íris, estando sua superfície anterior em contato com o humor aquoso e sua superfície posterior em contato com o humor vítreo (figura 1).



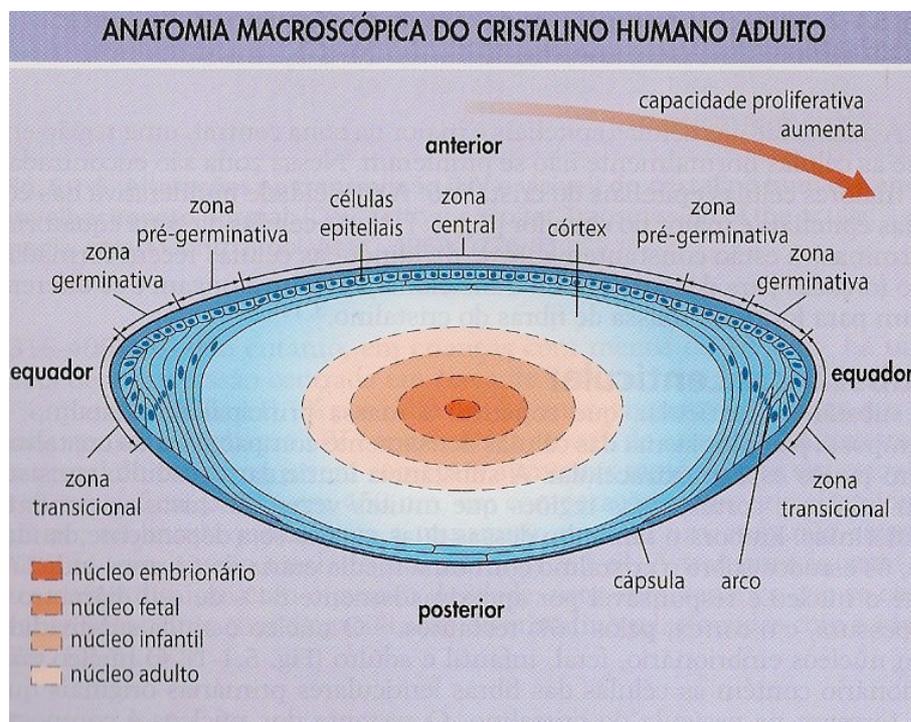
**Figura 1 - Anatomia do olho – esquema (Fonte: site [clinicalgate.com](http://clinicalgate.com) – adaptado)**

Apresenta formato esferoide oblato assimétrico e não apresenta nervos ou vasos sanguíneos. Mantém-se em sua posição pelas fibras zonulares, que fazem a ligação entre o equador do cristalino e o corpo ciliar (KUSZAK e BROWN, 1994).

São três os componentes histológicos principais do cristalino (figura 2):

- cápsula – envoltório elástico acelular, de espessura variável conforme a região do cristalino (mais espessa na periferia), que permite a passagem de moléculas pequenas que entram e saem do cristalino (SAUDE, 1993) (FORRESTER, MCMENAMIM e LEE, 1996);
- células epiteliais – camada única de células localizada abaixo da cápsula anterior do cristalino, apresentando-se em maior número na região central, e com capacidade proliferativa na região do equador (KUSZAK e BROWN, 1994); tais células se alongam e produzem uma grande

quantidade de proteína cristalina, e finalmente degradam suas organelas para formar o núcleo central do cristalino (WRIDE, 2011).



**Figura 2 - Anatomia macroscópica do cristalino humano adulto (Fonte: Yanoff & Duker, 3ª edição, p. 381)**

- substância lenticular – constitui a massa principal do cristalino, formada pelas fibras anteriormente descritas. Divide-se em córtex e núcleo, e este é subdividido em embrionário, fetal, infantil e do adulto, conforme a fase de formação das camadas.

A maior parte da massa do cristalino é formada por proteínas, chamadas cristalinas. Há 3 grupos de cristalinas encontradas em todos as espécies de vertebrados:  $\alpha$ -cristalina,  $\beta$ -cristalina e  $\gamma$ -cristalina. Todas são sintetizadas no cristalino humano durante a gestação, e suas quantidades aumentam durante o desenvolvimento. A solubilidade e a estabilidade destas proteínas são essenciais para a manutenção da transparência e do alto índice de refração do cristalino ao longo da vida (CHEN, CHEN, HU e LIU, 2013).

O cristalino mantém-se em crescimento durante toda a vida, apresentando ritmo mais acentuado nas primeiras duas décadas e diminui nas seguintes (KUSZAK & BROWN, 1994). O peso do cristalino é de cerca de 65 mg ao nascimento, 125 mg ao final do primeiro ano e de até 260 mg aos 90 anos de idade. O diâmetro

equatorial do cristalino também aumenta, sendo de cerca de 5 mm ao nascimento e 10 mm aos 20 anos de idade (HARDING, RIXON e MARRIOT, 1977).

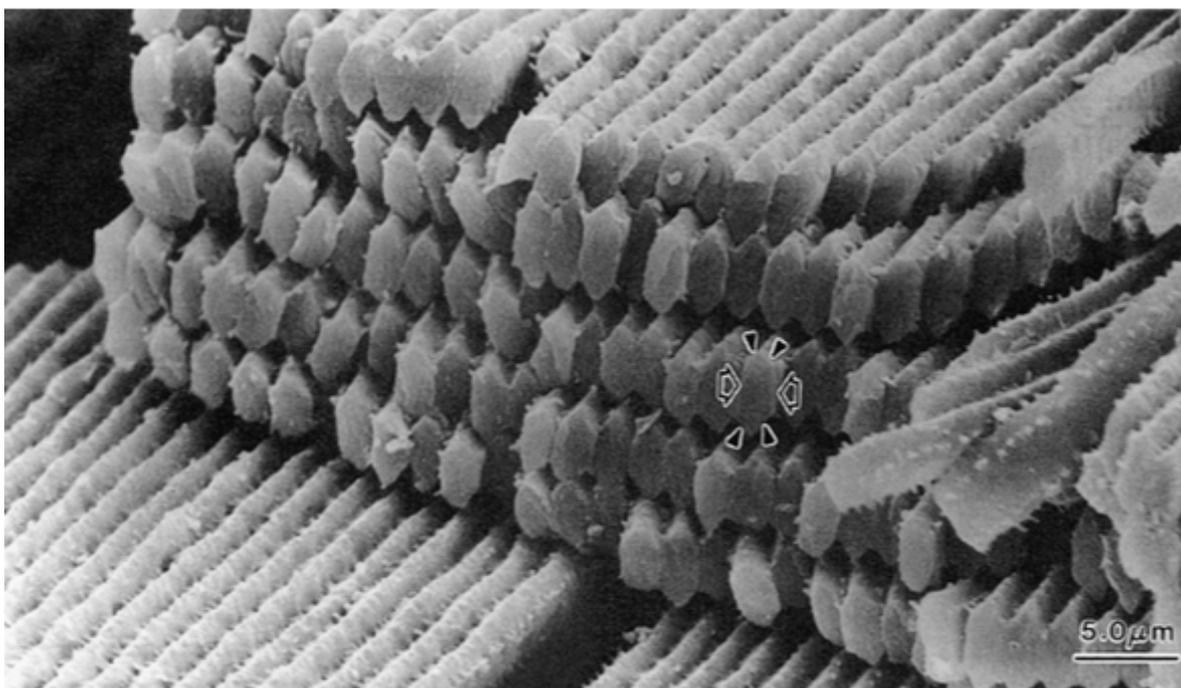
A função do cristalino é transmitir e focalizar na retina a luz que penetra o olho. Na retina, a luz é detectada pelos fotorreceptores e convertida em sinais elétricos que são transmitidos até o córtex occipital. O cristalino, assim como a córnea, funciona como filtro de radiação ultravioleta, que é potencialmente danosa à retina (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013).

O poder de focalização do olho existe graças à capacidade do cristalino de mudar a sua forma. Este processo, denominado acomodação visual, ocorre pela ação do músculo ciliar: quando esse músculo está relaxado, a tensão nas zônulas e conseqüentemente na cápsula do cristalino aumenta, e isso faz com que o raio de curvatura do cristalino aumente (o cristalino fica “achatado”), focalizando objetos distantes na retina. De modo inverso, quando o músculo ciliar se contrai, a tensão na zônula e na cápsula do cristalino diminui, permitindo uma diminuição do raio de curvatura do cristalino. Isso aumenta o seu poder dióptrico, possibilitando a focalização, na retina, de objetos próximos (BENJAMIN, 2006).

A amplitude de acomodação do cristalino diminui durante a vida. Acredita-se que a capacidade de acomodação seja de aproximadamente 15 D (dioptrias) aos 10 anos de idade, e progressivamente se reduz até chegar a zero por volta da sexta década. Os principais fatores para esta redução são a redução da elasticidade capsular, a rigidez da substância lenticular e a mudança na forma do cristalino, deixando-o menos susceptível à variação de curvatura da sua face anterior (FISHER, 1973).

Durante o processo de envelhecimento do cristalino, as estruturas básicas – células epiteliais, fibras e cápsula – sofrem modificações estruturais. Observa-se redução do número de células e diminuição de sua capacidade proliferativa (CHYLACK, 1994). Há degradação de proteínas citoesqueléticas e da membrana citoplasmática, colaborando com o aumento da esclerose do núcleo cristalino. A cápsula do cristalino se torna mais espessa com o passar dos anos. Tais alterações morfológicas, associadas a alterações biofísicas, caracterizam o envelhecimento do cristalino, e determinam o surgimento do que se define catarata. Qualquer distúrbio na estrutura normal das células ou na relação entre as células leva a difração, absorção ou reflexão da luz, resultando em redução da transparência do cristalino e diminuição da visão (Figura 3). A principal alteração biofísica é a mudança de

coloração, passando do transparente para o amarelo-escuro, e geralmente ao marrom e por fim ao tom enegrecido, com algumas variações nesta evolução (HUANG e HE, 2010).



**Figura 3 - Organização estrutural das fibras de proteínas cristalinas, condição básica para transparência da estrutura - microscopia eletrônica (fonte: site <http://pt.slideshare.net>)**

### **3.2.2 Conceito e classificação de catarata**

A catarata pode ser definida, portanto, como uma opacificação do cristalino. Opacificação e dispersão da luz acontecem quando o índice de refração do cristalino varia significativamente, aproximando o comprimento de onda da luz transmitida (DELAYE e TARDIEU, 1983). A transparência do cristalino depende do arranjo das células cristalinas e da alta densidade e proximidade das proteínas constituintes. O rompimento desta microarquitetura, incluindo o desarranjo celular e formação de vacúolos, pode causar grandes flutuações na densidade óptica, resultando em dispersão da luz e catarata. A dispersão da luz e a opacidade também podem resultar de uma concentração significativa de proteínas de alto peso molecular (KLINTWORTH e GARNER, 2008).

Clinicamente, a catarata torna-se importante quando ela interfere na visão. Pode-se classificar a catarata pela sua idade de aparecimento: congênita ou infantil

quando surge no primeiro ano de vida; catarata juvenil quando surge na primeira década de vida; pré-senil até os 45 anos de idade; e senil ou catarata relacionada à idade quando se apresenta após os 45 anos de idade, apesar desta classificação ser aproximada e de certa forma arbitrária. Além disso, cataratas leves, iniciais ou incipientes, podem ficar anos sem ser diagnosticadas, principalmente se não gerarem sintomas (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013). Outra classificação frequente da catarata diz respeito a sua morfologia: nuclear (opacidade do núcleo central), cortical (opacidade das fibras periféricas), subcapsular posterior (opacidade se concentra próxima a capsula posterior do cristalino) e mista (KLEIN, KLEIN e LINTON, 1992).

A catarata congênita é a principal causa de cegueira reversível na infância em todo o mundo. Ela pode resultar em baixa visual significativa se não tratada de forma adequada e no momento ideal, pois a limitação da percepção de imagens pelo olho afeta diretamente o desenvolvimento da visão. Há inúmeras causas para a catarata congênita, tais como distúrbios metabólicos, infecções durante a embriogênese, defeitos genéticos e anormalidades cromossômicas. Nem toda catarata secundária a alterações genéticas é congênita, e pode ter desenvolvimento tardio, como a catarata associada a retinite pigmentosa (SANTANA, WAISWOL, ARCIERI, VASCONCELLOS e MELO, 2009).

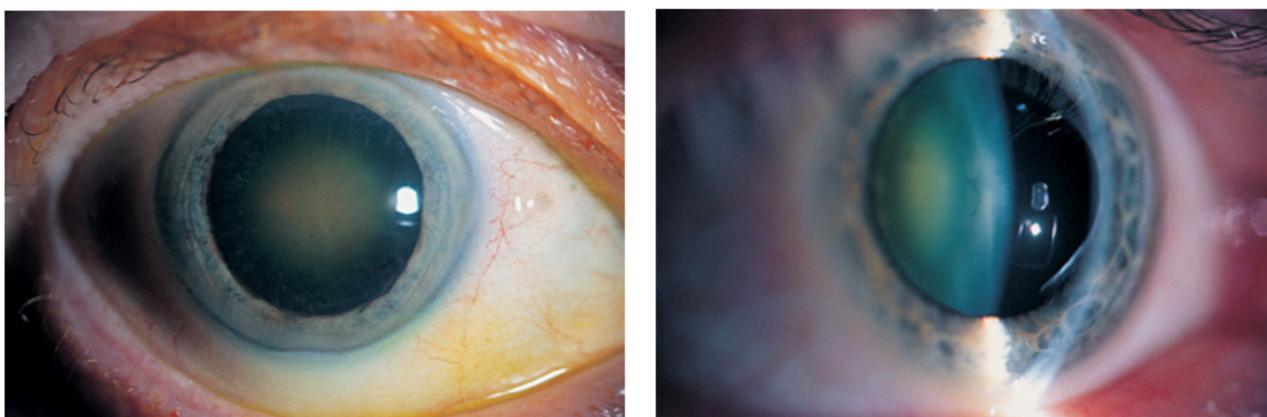
A incidência da catarata congênita é de 1 a 6 por 100.000 nascidos vivos. Estima-se entre 8,3% e 25% o total de cataratas hereditárias entre as cataratas congênitas (CHEN, CHEN, HU e LIU, 2013). Nestes casos, o cristalino pode estar afetado isoladamente (aproximadamente 70% dos casos) ou ser parte de um conjunto de anomalias oculares, como microftalmia, aniridia, outras anomalias do desenvolvimento do segmento anterior, ou degenerações retinianas (cerca de 15% dos casos). Pode ainda fazer parte de uma síndrome sistêmica, como por exemplo a Síndrome de Lowe e a neurofibromatose tipo 2 (em aproximadamente 15% dos casos) (MERIN, 1991).

A catarata congênita tem sido documentada como consequência de diversas infecções neonatais, tais como varicela, herpes simplex, toxoplasmose, rubéola e sífilis. Na síndrome da rubéola congênita, 85% dos paciente acometidos apresentam catarata, 63% deles de forma bilateral. Nestes casos, a infecção costuma ocorrer no primeiro trimestre de gestação, sendo comum o comprometimento de vários outros órgãos e sistemas, levando à surdez, retardo mental, microcefalia e glaucoma (KRISHNAMURTHY e VANDERVEEN, 2008).

Diversos distúrbios metabólicos estão associados ao aparecimento da catarata congênita. Uma das mais frequentes é a galactosemia, que gera uma catarata do tipo “gota de óleo”, melhor detectada em exame oftalmológico através da técnica de retroiluminação. O hipoparatiroidismo, manosidose, hipoglicemia e distúrbios do metabolismo também estão relacionados com a cataratogênese (BEUTLER, MARSUMOTO e KUHL, 1973).

A trissomia do 21 é uma alteração cromossômica que está relacionada com o aparecimento de catarata em 13% a 20% dos casos, mas apenas 1,4% são detectados no período neonatal. A forma morfológica mais comum é a catarata cerúlea, e geralmente não é identificada antes dos 10 anos de idade, mas podem ser observados diversos tipos de catarata – nuclear, cortical, mista e outras.

Vários sistemas tem sido propostos para a classificação morfológica das cataratas, sem que haja um consenso sobre o assunto. Há classificações baseadas na localização da opacidade, morfologia da opacidade, nome do oftalmologista que primeiro descreveu, e nome da família em que primeiro foi descrita a catarata (HUANG e HE, 2010). Uma classificação abrangente sugere a seguinte divisão: total (madura, completa, Morganiana), polar (polar anterior, polar posterior, anterior subcapsular, lenticonus anterior, posterior subcapsular, lenticonus posterior, posterior cortical), zonular (lamelar, nuclear, gota de óleo, cortical, sutural, pulverulenta, cerúlea e coraliforme), e membranosa (capsular) (Figuras 4 a 8).



**Figura 4 - Catarata nuclear (fonte: arquivo do autor)**



Figura 5 - Catarata total branca (fonte: site pixshark.com) e Catarata polar posterior (fonte: Kanski – Clinical Ophthalmology, 6ª edição, p. 342)

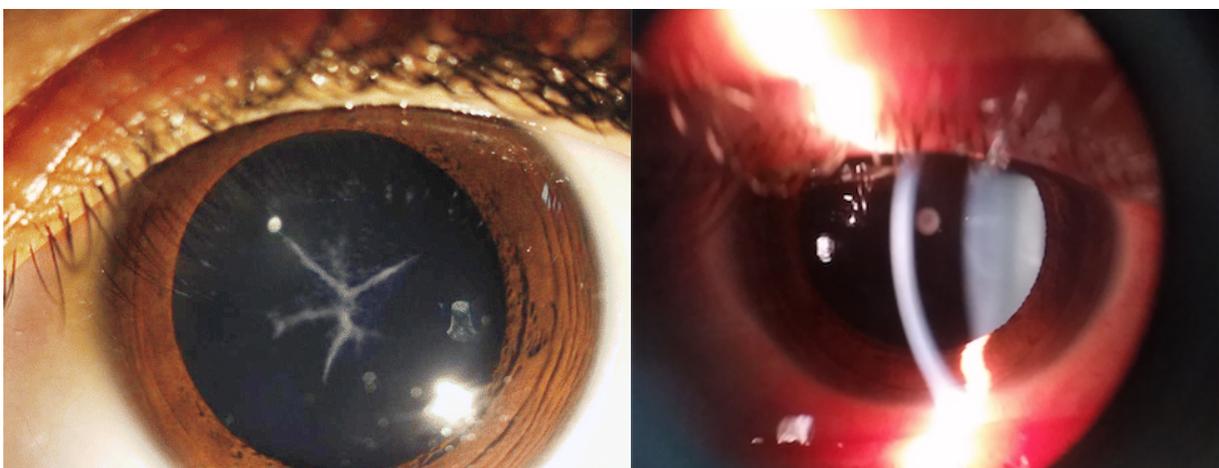


Figura 6 - Catarata sutural (fonte: site do English Journal of Medicine) e Catarata polar anterior (fonte: Cazorla, 2015)

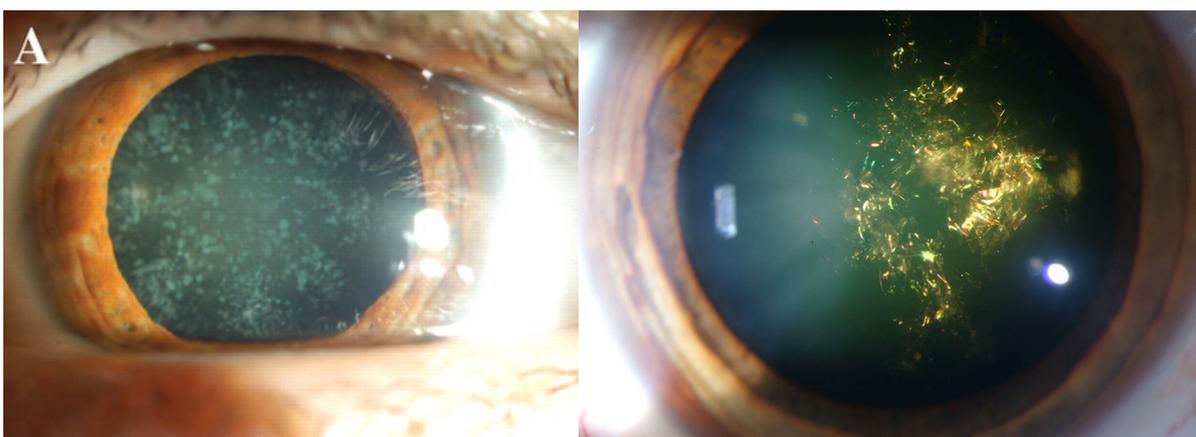
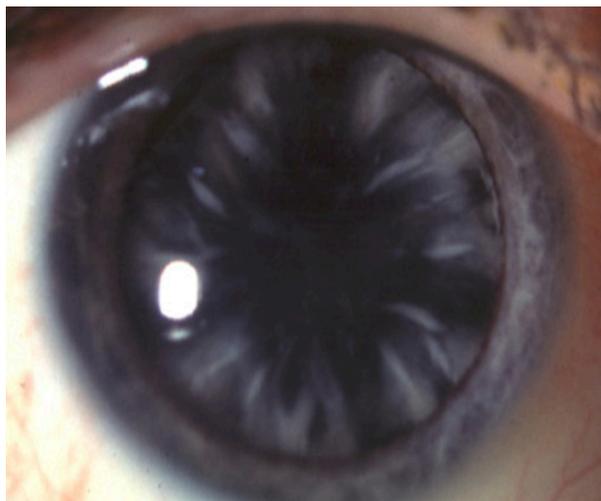


Figura 7 - Catarata pulverulenta (fonte: site da Brain – Journal of Neurology) e Catarata tipo árvore de natal (fonte: site webeye.ophth.uiowa.edu)



**Figura 8 - Catarata cortical** (fonte: site <http://www.medicalchronicle.co.za>)

Na catarata senil, o cristalino é transparente durante a infância e permanece assim até após os 45 a 50 anos de idade, quando se inicia sua opacificação progressiva. É provável que resulte de uma combinação variável entre predisposição genética e dano acumulativo de agentes ambientais nas proteínas das células cristalínicas. É sabido que as proteínas do cristalino sofrem uma grande variedade de alterações com a idade, e muitas dessas alterações são aceleradas na presença do estresse oxidativo ou osmótico, que são por si só conhecidos como associados a cataratogênese. As características genéticas do indivíduo o tornam mais ou menos susceptível à influência dos fatores ambientais no desenvolvimento da catarata (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013).

### **3.2.3 Epidemiologia e fatores ambientais**

A catarata é uma das causas mais importantes de cegueira no mundo, e a principal causa de cegueira reversível (JAVITT, WANG e WEST, 1996). O aumento da incidência de cegueira por catarata está relacionada ao aumento da expectativa de vida da população mundial. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, em 2010 existiam aproximadamente 40 milhões de pessoas cegas no mundo, e que em 51% dos casos a causa é a catarata (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015) (Figura 9).

Idade avançada e sexo feminino são fatores que estão relacionados a maior risco de desenvolvimento de catarata senil. O tabagismo é um fator de risco significativo para catarata nuclear; para catarata cortical, os principais são hipertensão arterial, diabetes melitus e tabagismo; e para catarata subcapsular posterior, a hipertensão arterial. Além disso, a exposição à radiação ultravioleta, exposição à luz solar, ingestão de drogas e baixo peso corporal são fatores de risco para todos os tipos de catarata senil (CAVALLOTTI e CERULLI, 2008).

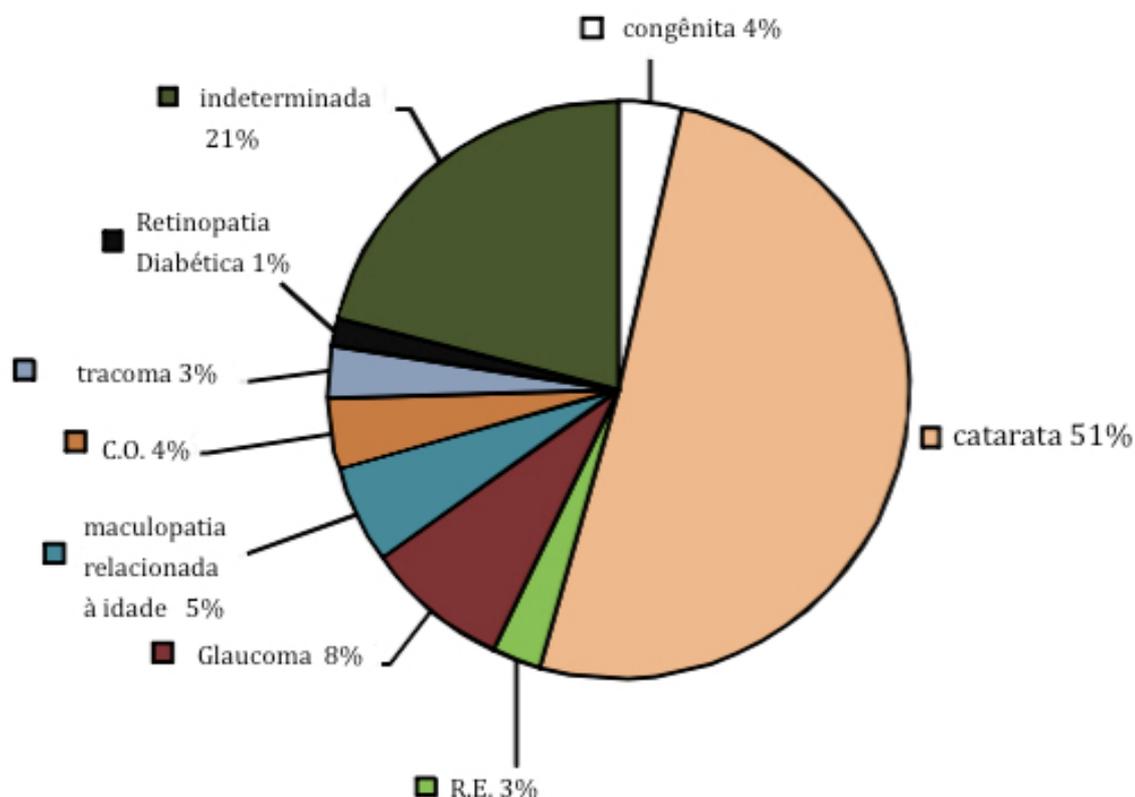


Figura 9 - Causas de cegueira no mundo, em 2010 (fonte: site da Organização Mundial da Saúde - <http://www.who.int> - modificado)

A incidência da catarata congênita é de 1 a 6 por 100.000 nascidos vivos (CHEN, CHEN, HU e LIU, 2013), e é maior em países em desenvolvimento. Provavelmente tal fato está relacionado à maior incidência de infecções maternas durante a embriogênese, que é um fator de risco para o surgimento deste tipo de catarata (HAARGAARD, WOHLFAHRT, FLEDELIUS, ROSENBERG e MELBYE, 2004).

### 3.2.4 Fatores genéticos relacionados à catarata

A maioria dos casos de catarata com herança mendeliana acontece ao nascimento ou na infância (HEJTMANCIK, KAISER-KUPFER e PIATIGORSKY, 2001). O principal tipo de herança mendeliana das cataratas congênitas é a autossômica dominante, sendo que existem também casos com a forma autossômica recessiva e herança ligada ao X (JIA, ZHANG, BAI e FU, 2013).

Existem cerca de 45 loci nos quais a catarata vem sendo mapeada, com 38 genes específicos identificados, alguns deles relacionados a outras alterações oculares e síndromes. Aproximadamente metade destes genes mostraram alteração nas proteínas cristalínicas, cerca de 10% apresentam mutações em fatores de transcrição, 15% em conexinas, 5% em filamentos intermediários ou aquaporina 0, e 10% em uma série de outros genes (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013). No entanto, uma mesma carga genética em famílias diferentes, ou até mesmo dentro de uma mesma família, pode produzir cataratas morfologicamente muito diferentes. Em outras palavras, há uma alta variabilidade fenotípica interfamiliar e intrafamiliar, com uma significativa heterogeneidade genotípica. Da mesma forma, cataratas com características semelhantes podem ser consequências de padrões genéticos absolutamente distintos. Tais características evidenciam que fatores ambientais tem uma forte influência no desenvolvimento desta doença (SANTANA, WAISWOL, ARCIERI, VASCONCELLOS e MELO, 2009).

A maioria dos genes relacionados à catarata parece estar relacionada à mutações nas proteínas cristalínicas, com alteração de sua função e consequentemente da transparência do cristalino. Há três classes principais de proteínas cristalínicas presentes nos vertebrados (WISTOW e PIATIGORSKY, 1988). As  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  cristalinas são as proteínas solúveis em água expressas no cristalino, que têm um papel fundamental na manutenção de sua transparência. Mais de 15 diferentes mutações nos genes das cristalinas já foram descritas, estando associadas a cataratas congênitas. Mutações nos genes das  $\alpha$ -cristalina foram identificadas em casos de catarata lamelar, nuclear e também polar posterior. Mutações no gene da  $\beta$ -cristalina (CRYBB2 no cromossomo 22) produz uma ampla variedade de tipos de catarata, incluindo pulverulenta, cerúlea, nuclear e sutural. Os genes da  $\gamma$ -cristalina, quando sofrem mutação (principalmente CRYGC e CRYGD)

geram cataratas principalmente do tipo pulverulenta, cerúlea e lamelar (KRISHNAMURTHY e VANDERVEEN, 2008).

#### **3.2.4.1 Genes *CRYAA* e *CRYAB* – $\alpha$ -cristalinas**

Estes genes estão presentes em humanos e aparentemente na maioria dos vertebrados terrestres, codificando as proteínas  $\alpha$ A-cristalina e  $\alpha$ B-cristalina. Estão localizados em cromossomos diferentes ( $\alpha$ A-cristalina no cromossomo 11, enquanto o  $\alpha$ B-cristalina está no cromossomo 21), mas apresentam grande semelhança estrutural, o que sugere ser um caso de duplicação de gene ancestral. Ambos são genes de 3 a 4 kb de extensão, com 3 exons cada um

As  $\alpha$ -cristalinas pertencem à superfamília das Small Heat Shock Proteins (sHSP), e em humanos há 10 genes para sHSPs. Os genes *CRYAA* e *CRYAB* possuem o nome alternativo de HSPB4 e 5. Mas a relação das  $\alpha$ -cristalinas com as sHSPs não é apenas evolucionária. A  $\alpha$ B-cristalina é uma proteína induzida pelo estresse expressa em diversos tecidos, em quantidade variável, principalmente nos músculos – sua mutação causa, inclusive, um tipo de doença muscular. Em contraste, a  $\alpha$ A-cristalina está presente quase que exclusivamente no cristalino. Este parece ser um caso clássico de processo evolucionário, no qual, ocorrida a duplicação do gene, cada uma de suas proteínas correspondente se especializa em determinada função no organismo (WISTOW, 2012)

#### **3.2.4.2 Genes das $\beta$ -cristalinas**

Esta família multigênica apresenta origens em ancestrais vertebrados. As  $\beta$ -cristalinas estão subdivididas em subunidades ácida e básica, codificados nos genes *CRYBA* e *CRYBB*.

Os principais genes desta família relacionados com a cataratogênese são o *CRYBA1*, *CRYBA2*, *CRYBA4*, *CRYBB1* e *CRYBB2* (WISTOW, 2012)

#### **3.2.4.3 Genes das $\gamma$ -cristalinas**

Em mamíferos, há oito genes para as  $\gamma$ -cristalinas. Seis destas proteínas são estruturalmente próximas e surgem precocemente no desenvolvimento do indivíduo e fazem parte da formação do núcleo do cristalino. Todos os oito genes expressos em humanos são também expressos em ratos (WISTON e SLINGSBY, 2010).

Os genes desta família que estão relacionados com a cataratogênese são o CRYGA, o CRYGFP, o CRYGN e o CRYGGP.

#### ***3.2.4.4 Genes das famílias das conexinas***

Há dois genes desta família especialmente envolvidos nas origens da catarata: GJA3 (Gap Junction Protein 3) e GJA8 (PONNAM, RAMESHA, MATALIA, TEJWANI, RAMAMURTHY e KANNABIRAN, 2013).

A identificação de genes envolvidos na formação da catarata relacionada à idade (ou catarata senil) avança lentamente, principalmente devido a sua baixa penetrância, origem multifatorial e surgimento tardio das manifestações. Além disso, o estresse oxidativo é um fator significativo na formação da catarata relacionada à idade, e os estudos a este respeito tem se intensificado nos últimos anos (RAJKUMAR, PRAVEEN, & GAJJAR, 2008). Genes associados a formação da catarata relacionada à idade já descritos incluem o HSF-4 (heat shock factor protein 4), EPHAN2 (eph-receptor tyrosinekinase-type A2) e GST (glutathione S-transferase) (JIANG, ZHOU, YAO e GUAN, 2013).

Acredita-se que muitos dos genes envolvidos na formação da catarata congênita estão também relacionados à formação da catarata relacionada à idade, mas neste caso com uma maior dependência da influência dos fatores ambientais. Os estudos genéticos deste tipo de catarata definiram vários fatores de risco, além de mostrarem que os mesmos são diferentes quando se trata de catarata nuclear, cortical ou subcapsular posterior (SHIELS e HEJTMANCIK, 2013).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Para o levantamento dos dados, foi realizada busca na base de dados “Scopus”, utilizando as palavras chaves “genetic polymorphism\*” AND “cataract\*”. A pesquisa foi realizada em outubro de 2014, sendo incluída na busca trabalhos publicados até esta data. Esta base de dados foi utilizada por ser a maior fonte de resumos e citações de literatura científica disponível nas áreas de ciências, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidade, proporcionando uma visão abrangente da produção científica mundial.

As informações que foram analisadas nas publicações encontradas na pesquisa foram as seguintes:

- país da publicação;
- instituição a qual o autor é afiliado;
- área da pesquisa;
- autores;
- ano de publicação;
- tipo de documento – limitado a artigos e revisões;
- título da publicação.

Os dados encontrados foram organizados em listas, conforme os itens descritos, e foi realizada sua análise estatística.

Tal busca resultou em uma sequência de 434 publicações. No entanto, observou-se que havia entre estes, grande quantidade de textos não relacionados ao foco da pesquisa, principalmente vinculados à genética veterinária e a outros assuntos dentro da genética humana. Foi realizada então uma análise destas publicações, e selecionadas apenas aquelas que eram de fato relacionadas ao objeto da pesquisa, resultando em uma planilha com 237 resultados.

Após esta revisão, os dados encontrados foram tabulados e distribuídos em planilhas do programa Excel da Microsoft, analisando cada uma das variáveis descritas. Foi utilizada estatística descritiva para apresentar os resultados. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 0,05. O programa Bioestat 5.0 (AYRES et al, 2007) foi utilizado para fazer as análises estatísticas.

Em relação à análise dos fatores de impacto das publicações, é importante destacar que foi estabelecido como padrão de análise o fator de impacto referente

ao ano de 2013, último disponível na data da coleta das informações, de forma a viabilizar a análise e uma comparação dos dados.

## 5 RESULTADOS

Avaliando os resultados encontrados na base de dados, foi possível perceber um significativo aumento no número de publicações que tratam de polimorfismos genéticos e catarata nos últimos anos, principalmente a partir do início da década de 2000. A análise da correlação de Spearman foi forte e significativa ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,0001\%$ ) (Figura 10). Observa-se que o ano de maior número de publicações foi o de 2013, apesar de que o ano de 2014 não foi avaliado em sua totalidade, já que os dados foram obtidos no mês de outubro deste ano.

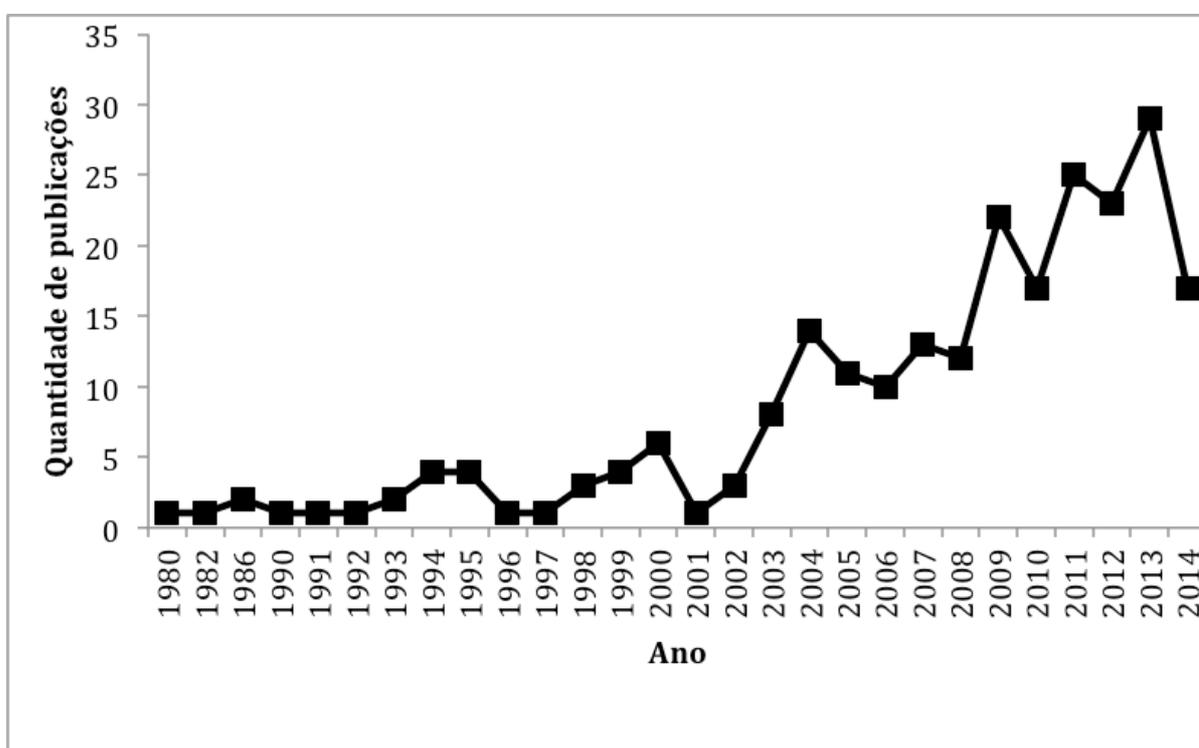
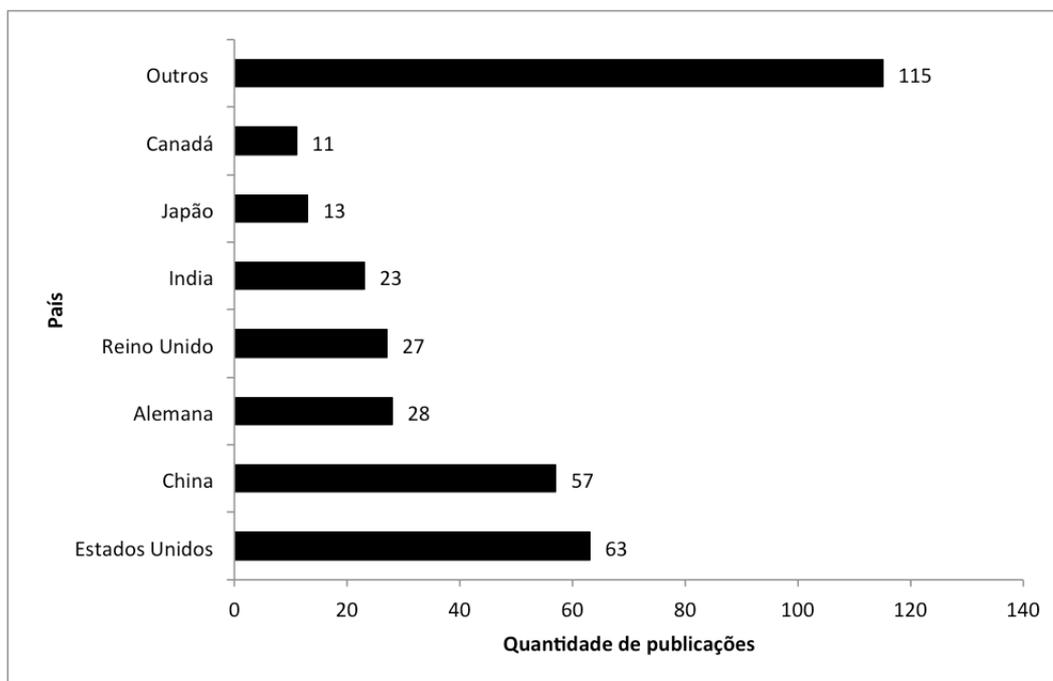


Figura 10 - Número de publicações relacionando polimorfismos em catarata, ao longo dos anos

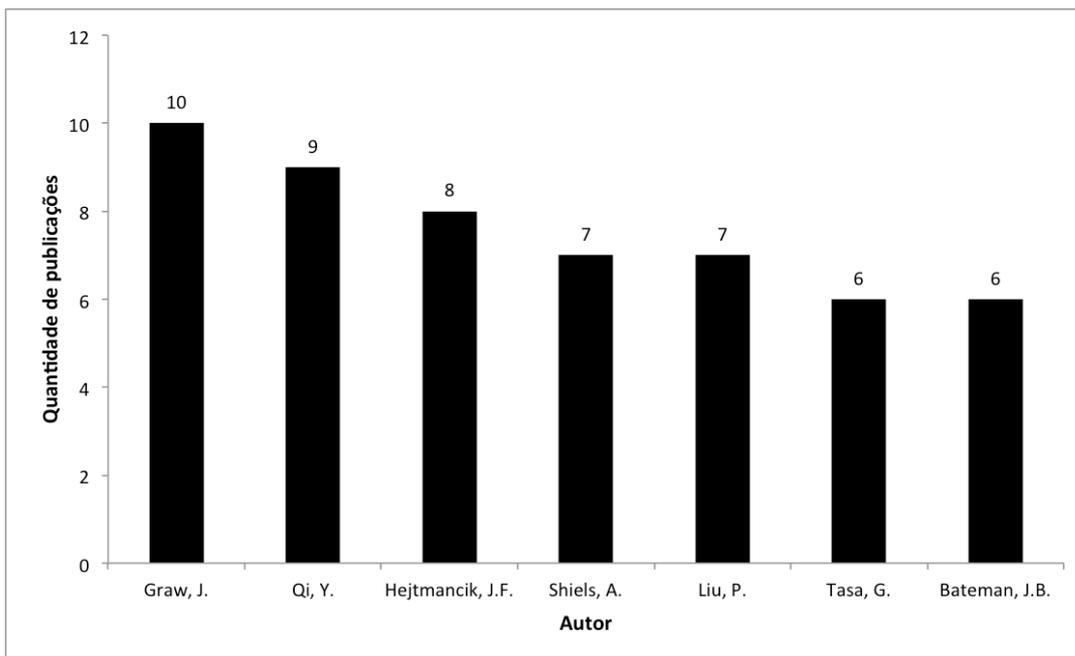
Em relação aos países que originaram as publicações, observa-se uma grande concentração destas em um número pequeno de países. Apenas 7 países têm mais de 10 publicações na área. Os 5 países que mais publicaram sobre o assunto concentram 58,75% do total de artigos e revisões. Os Estados Unidos é o país com maior número de publicações, com um total de 63, seguido pela China

com 57 e pela Alemanha com 28 (Figura 11). O Brasil apresentou apenas dois trabalhos sobre o assunto abordado.



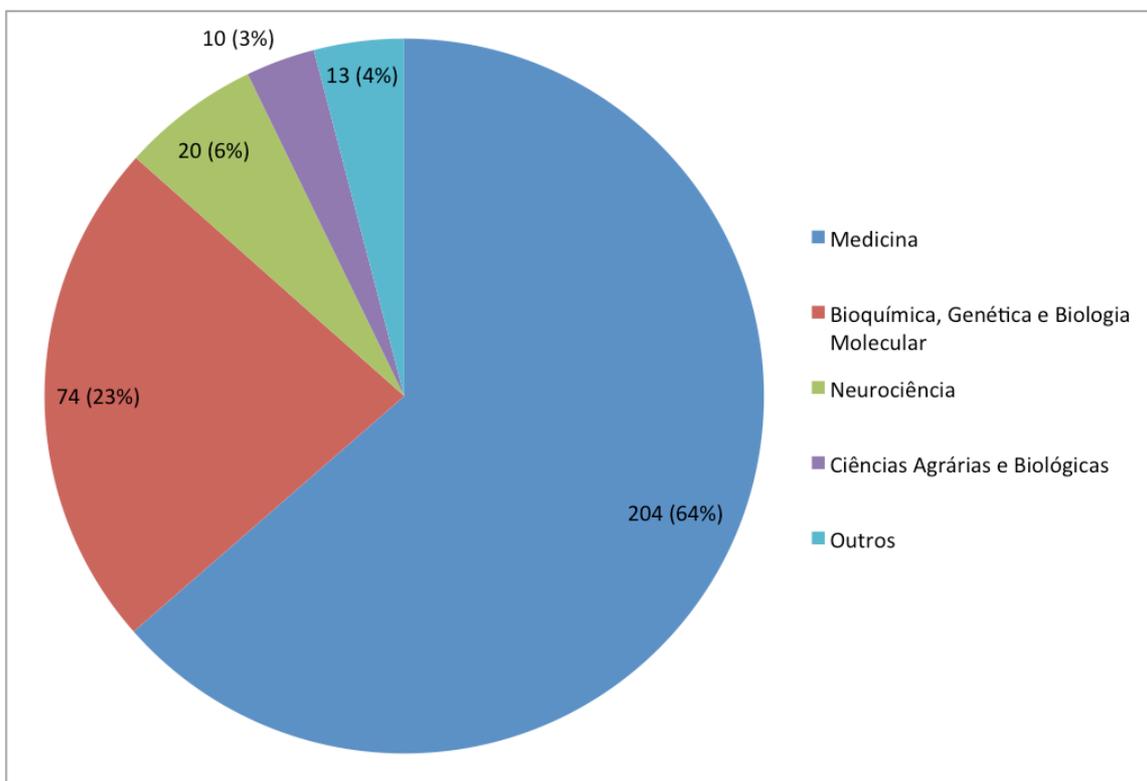
**Figura 11 - Distribuição das publicações conforme país de origem**

Em relação aos autores que mais publicaram sobre estudos envolvendo polimorfismo genético em catarata, destacam-se 7 autores com mais de 5 publicações na área – conforme demonstrado no gráfico. O autor com o maior número de publicações é o alemão Dr. Jochen Graw, com 10 publicações na área ao longo do tempo (Figura 12).



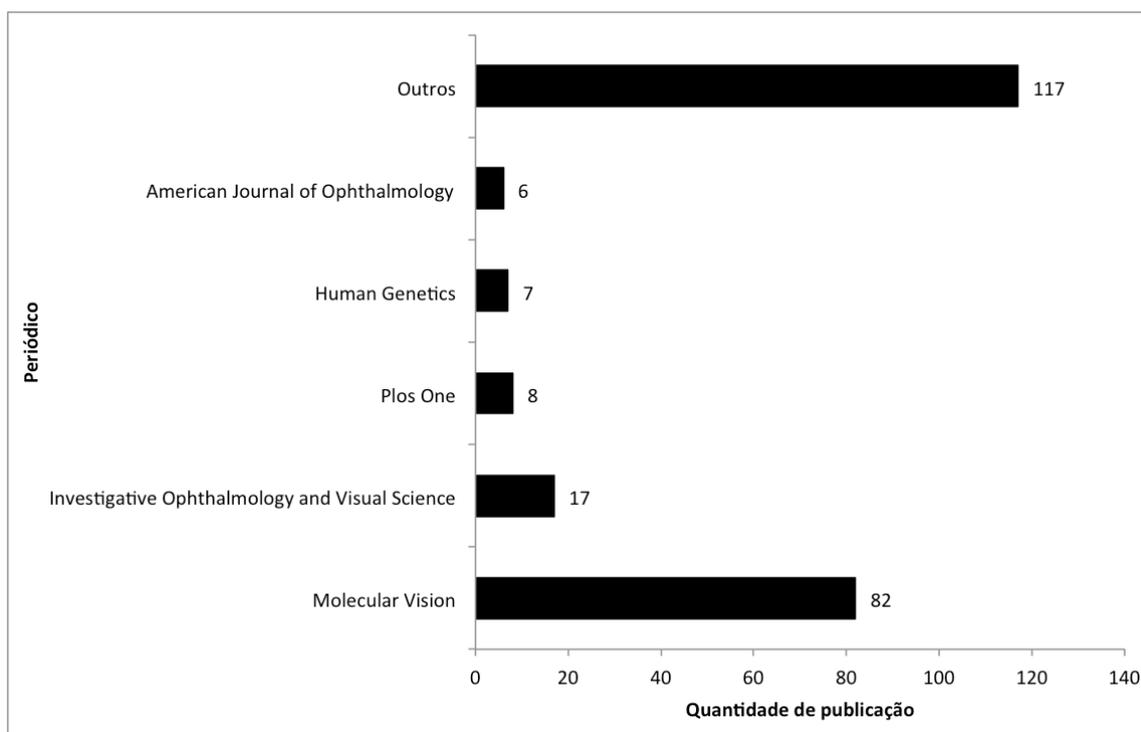
**Figura 12 - Autores com maior número de publicações**

A análise das áreas de publicação dos artigos e revisões mostra uma prevalência da área médica - 64% - com participações significativas da bioquímica, genética e biologia molecular (Figura 13).



**Figura 13 - Análise dos dados conforme a área da publicação**

Em relação à avaliação dos periódicos nos quais os trabalhos foram publicados, há uma revista que se destaca em relação às demais, a “Molecular Vision”, que responde sozinha por quase 35% das publicações. O segundo periódico com maior número de publicações contém 17 dos 237 textos. Os demais apresentam frequência menor, com grande parte contendo apenas uma publicação (Figura 14).



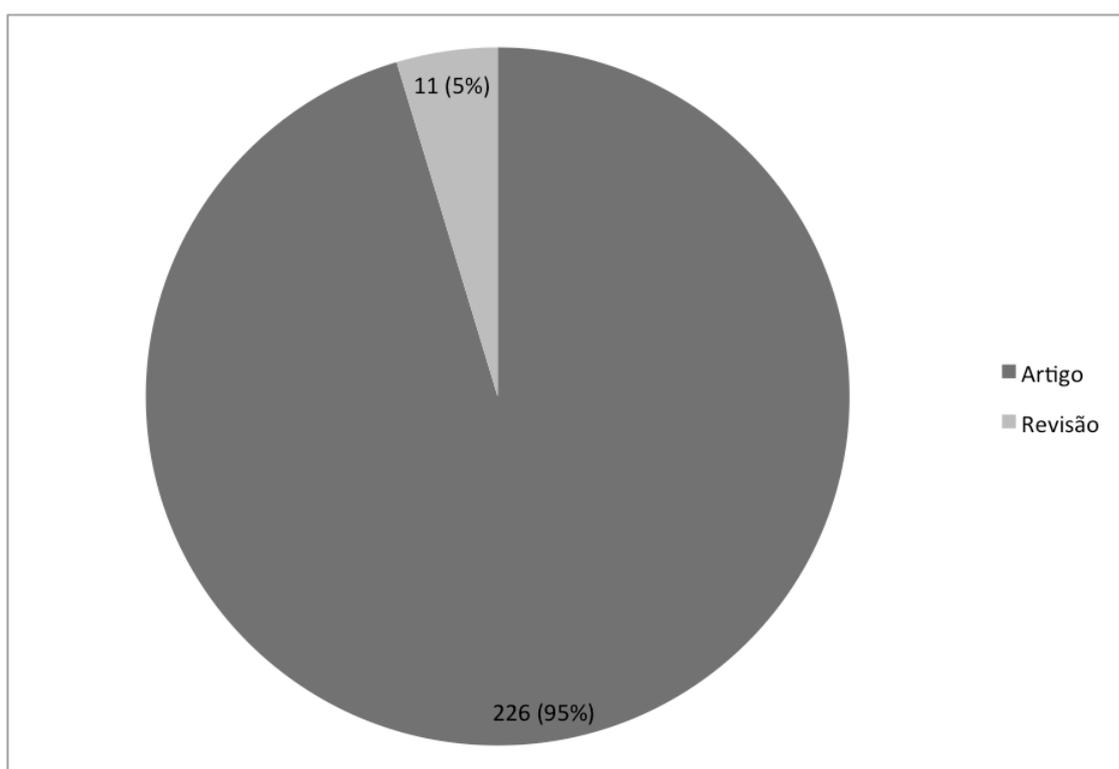
**Figura 14 - Periódicos com maior número de publicações**

Foi realizada também um levantamento quanto à instituição à qual o pesquisador é afiliado. Conforme mostrado na tabela, a instituição com maior número de publicações foi a *Harbin Medical University*, com um total de 4,4% dos periódicos publicados, seguido pela Helmholtz Center - Munich German Research Center for Environmental Health com 3,5% e o National Eye Institute com 2,6% (Tabela 1). Porém, nenhuma instituição se destacou.

**Tabela 1 - Lista de instituições que publicaram sobre catarata e polimorfismos**

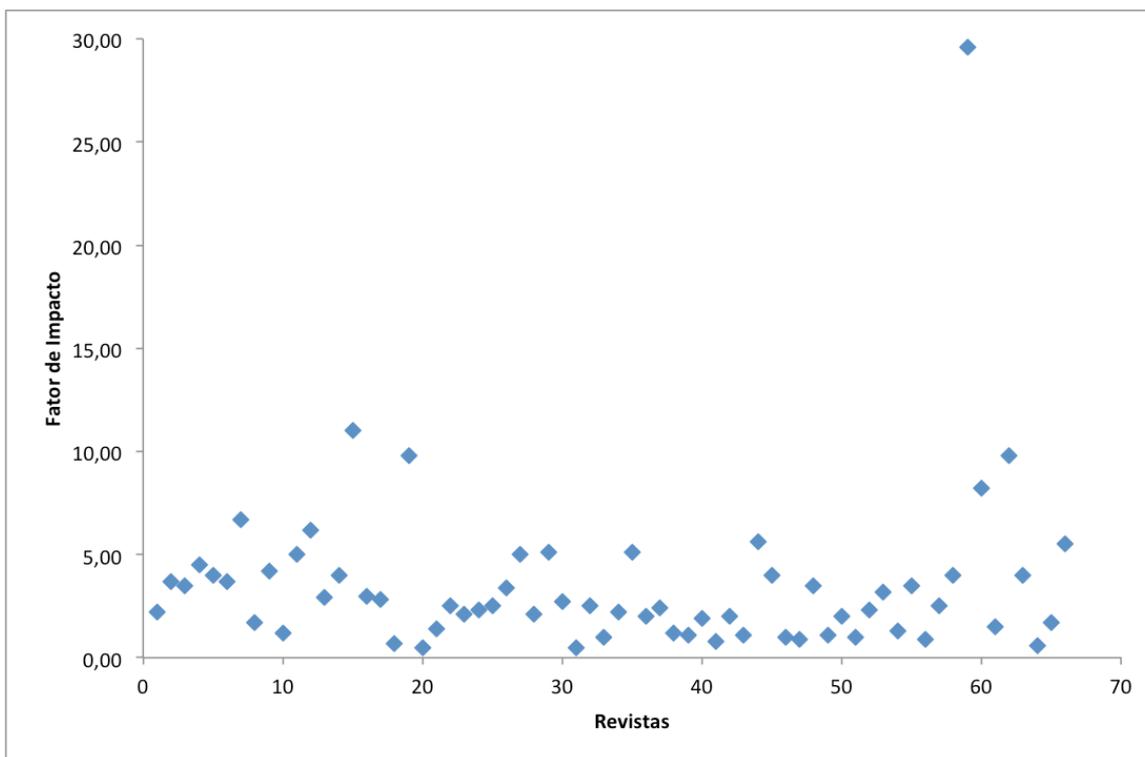
<b>Periódico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Harbin Medical University	15	4,4
Helmholtz Center Munich German Research Center for Environmental Health	12	3,5
National Eye Institute	9	2,6
Aravind Eye Hospital	7	2,1
University of Melbourne	7	2,1
King Faisal Specialist Hospital and Research Centre	6	1,8
Washington University in St. Louis, School of Medicine	6	1,8
University of Tartu	6	1,8
National Research Institute for Family Planning, Beijing	6	1,8
Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University	6	1,8
<b>Outros</b>	<b>341</b>	<b>100,0</b>

A pesquisa realizada incluiu apenas publicações dos tipos “artigo” ou “revisão”. A análise da frequência de cada tipo mostrou um predomínio dos artigos, com quase 95% do total (Figura 15).

**Figura 15 - Análise do tipo de publicação**

A análise dos fatores de impacto evidenciou que a maioria dos periódicos envolvidos apresenta fator de impacto menor que 5. Os dados não seguem a

distribuição normal. A mediana dos valores de fator de impacto foi de 2,5, com uma variação de 0,5 até 29,6 (Figura 16).



**Figura 16 - Distribuição dos fatores de impacto das publicações**

As revistas com maior número de publicações, citadas anteriormente, apresentam fatores de impacto relativamente baixo. A *Molecular Vision* apresentou fator de impacto de 2,245; a *Investigative Ophthalmology and Visual Science* apresentou fator de impacto de 3,661; a *Plos One* de 3,534; a *Human Genetics* de 4,522 e o *American Journal of Ophthalmology* de 4,021.

A revista com maior fator de impacto foi a *Nature Genetics*. O artigo publicado na *Nature Genetics* é intitulado “Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome”, e foi publicado em 2003 por Luba Kalaydjieva *et al.* O fator de impacto do periódico no ano de 2003 é 26,494.

Considerando o tipo de catarata estudada, as publicações foram divididas em “Catarata Congênita”, “Catarata Relacionada à Idade” – ARC, de Age-Related Cataract; “Cataratas relacionadas à síndromes”, “cataratas analisadas em modelos animais” e outros artigos que não se enquadram nesta classificação (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequência de publicações classificadas por tipo

<b>Tipo de catarata</b>	<b>Número de publicações</b>	<b>Percentual</b>
Catarata Congênita	164	49,01%
Catarata Relacionada à Idade	67	26,48%
Catarata Relacionadas à Síndromes	23	9,09%
Cataratas em modelos animais	14	5,53%
Não se enquadram na classificação	25	9,88%

Em relação às famílias de genes estudadas, as três que se destacam são as famílias de genes CRY (presente em 51 publicações), a família GJA (17 publicações) e GSTT1/GSTM1 (11 publicações) (Figura 17).

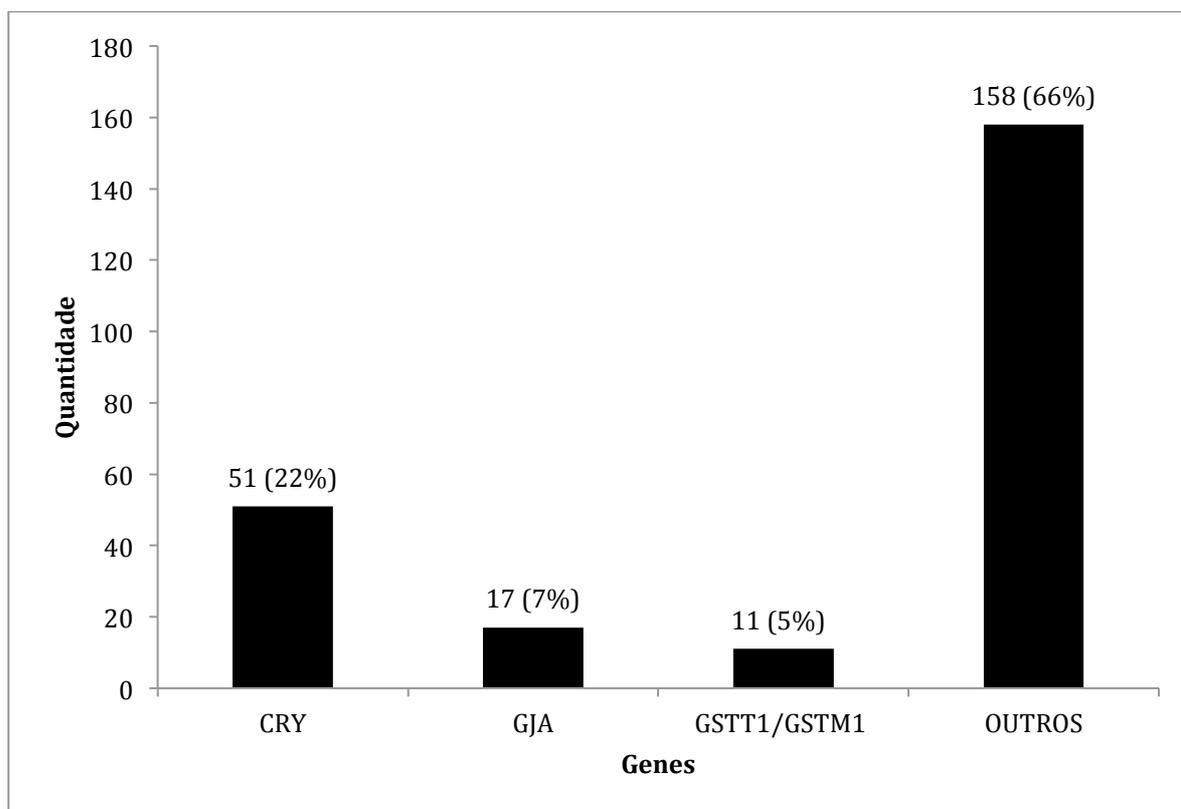


Figure 17 - Famílias de genes mais estudadas nas publicações analisadas

## 6 DISCUSSÃO

A pesquisa científica em determinada área do conhecimento tende a ter uma progressão crescente ao longo dos anos. Os trabalhos iniciais servem de base para o avanço da pesquisa sobre o assunto, e a ampliação do conhecimento gera novas dúvidas e interesse na matéria, incitando o surgimento de novas pesquisas (LARSEN e INS, 2010; GALVÉZ et. al 2000). O levantamento realizado mostrou um aumento significativo do número de trabalhos desde os primeiros publicados, na década de 1980.

Quanto aos países que mais publicaram sobre polimorfismo genético e catarata, a análise recai sobre um tema geopolítico: o investimento que os países fazem em pesquisa e desenvolvimento científico. É sabido que a pesquisa científica é uma atividade que demanda grandes investimentos, tanto de órgãos públicos como de instituições privadas. A produção científica das nações está diretamente relacionada a sua capacidade de investimento na área (Figura 18) (POHLHAUS e COOK-DEEGAN, 2008).

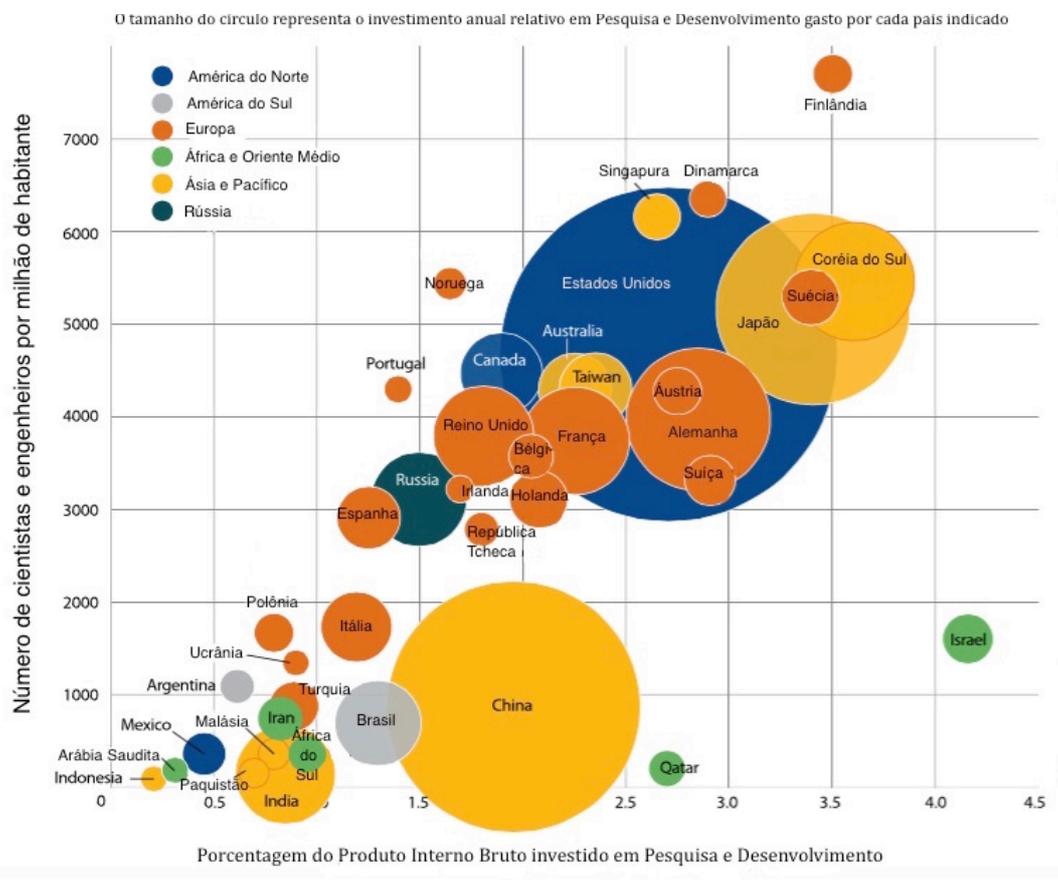


Figura 18 - Pesquisa e desenvolvimento nos diversos países do mundo (fonte: Battelle, R&D Magazine, Fundo Monetário Internacional, Banco Mundial)

As pessoas que determinam as prioridades do investimento em pesquisa vêm direcionando estes investimentos conforme seus interesses. Nos países em que o setor público representa a origem da maior parte dos fundos utilizados para pesquisa, os governantes fazem este direcionamento, e estes têm influência da população que os elegeu. Esta população vem entendendo a cada dia a importância do conhecimento da genética, tendo em vista os riscos que cada indivíduo corre de manifestar doenças genéticas ou a relação destas características pessoais com os fatores ambientais (POHLHAUS e COOK-DEEGAN, 2008).

Fundada em 1929, a Batelle é uma organização sem fins lucrativos dedicada ao ramo de pesquisa e desenvolvimento, e que, entre outras atividades, analisa periodicamente os investimentos dos países na área. A publicação de dezembro de 2013 mostra dados importantes para compreensão das informações citadas neste trabalho (GRUEBER e STUDDT, 2013).

Nos últimos anos, os 10 países que mais investiram em pesquisa e desenvolvimento no mundo foram responsáveis por 80% de todo o investimento global. Os Estados Unidos lideram o ranking há anos, mas a China vem se aproximando gradativamente dos valores aplicados pelos americanos. E o investimento do restante dos países, que estão fora destas áreas de alto padrão em pesquisa (Estados Unidos, Europa, Japão, China e Índia), mantém-se em níveis baixos (GRUEBER e STUDDT, 2013) (tabela 3). Correlacionando com os dados encontrados neste trabalho, os sete países que mais publicaram sobre os polimorfismos em catarata estão entre os oito países que mais investiram em pesquisa e desenvolvimento de uma forma geral, com exceção apenas do Canadá – este está entre os que mais publicam, sem estar entre os dez maiores investidores. O país que mais publicou sobre o assunto, os Estados Unidos, também foi o maior investidor em pesquisa no mundo nos últimos anos; da mesma forma, o segundo país que mais publicou também é o segundo em investimentos.

**Tabela 3 - Investimento dos países em pesquisa e desenvolvimento (PIB = Produto Interno Bruto; P&D = porcentagem do PIB investido em Pesquisa e Desenvolvimento; DTPD = Despesa Total em Pesquisa e Desenvolvimento; fonte: Battelle, R&D Magazine, Fundo Monetário Internacional, Banco Mundial)**

	2012			2013			2014		
	PIB <i>em bilhões de dólares</i>	P&D <i>% do PIB</i>	DTPD <i>em bilhões de dólares</i>	PIB <i>em bilhões de dólares</i>	P&D <i>% do PIB</i>	DTPD <i>em bilhões de dólares</i>	PIB <i>em bilhões de dólares</i>	P&D <i>% do PIB</i>	DTPD <i>em bilhões de dólares</i>
1 Estados Unidos	15,940	2.8%	447	16,195	2.8%	450	16,616	2.8%	465
2 China	12,610	1.8%	232	13,568	1.9%	258	14,559	2.0%	284
3 Japão	4,704	3.4%	160	4,798	3.4%	163	4,856	3.4%	165
4 Alemanha	3,250	2.8%	92	3,266	2.8%	92	3,312	2.9%	92
5 Coreia do Sul	1,640	3.6%	59	1,686	3.6%	61	1,748	3.6%	63
6 França	2,291	2.3%	52	2,296	2.3%	52	2,319	2.3%	52
7 Reino Unido	2,375	1.8%	43	2,408	1.8%	44	2,454	1.8%	44
8 Índia	4,761	0.9%	40	4,942	0.85%	42	5,194	0.9%	44
9 Rússia	2,555	1.5%	38	2,593	1.5%	38	2,671	1.5%	40
10 Brasil	2,394	1.3%	30	2,454	1.3%	31	2,515	1.3%	33
11 Canadá	1,513	1.9%	29	1,537	1.9%	29	1,571	1.9%	30
12 Austrália	987	2.3%	22	1,012	2.3%	23	1,040	2.3%	23
13 Taiwan	918	2.3%	21	938	2.3%	22	974	2.4%	23
14 Itália	1,863	1.3%	23	1,829	1.2%	22	1,842	1.2%	22
15 Espanha	1,434	1.3%	19	1,415	1.3%	18	1,418	1.3%	18
16 Holanda	719	2.0%	15	710	2.1%	15	712	2.1%	15
17 Suécia	399	3.4%	14	403	3.4%	14	412	3.4%	14
18 Israel	253	4.3%	11	263	4.2%	11	271	4.2%	11
19 Suíça	369	2.9%	11	375	2.9%	11	382	2.9%	11
20 Turquia	1,142	0.9%	10	1,185	0.9%	10	1,227	0.9%	11
21 Áustria	365	2.8%	10	366	2.8%	10	372	2.8%	10
22 Cingapura	332	2.6%	9	344	2.6%	9	355	2.7%	9
23 Bélgica	427	2.0%	9	427	2.0%	9	432	2.0%	9
24 Irã	1,016	0.8%	8	1,001	0.8%	8	1,014	0.8%	9
25 México	1,788	0.5%	8	1,809	0.5%	8	1,864	0.5%	8

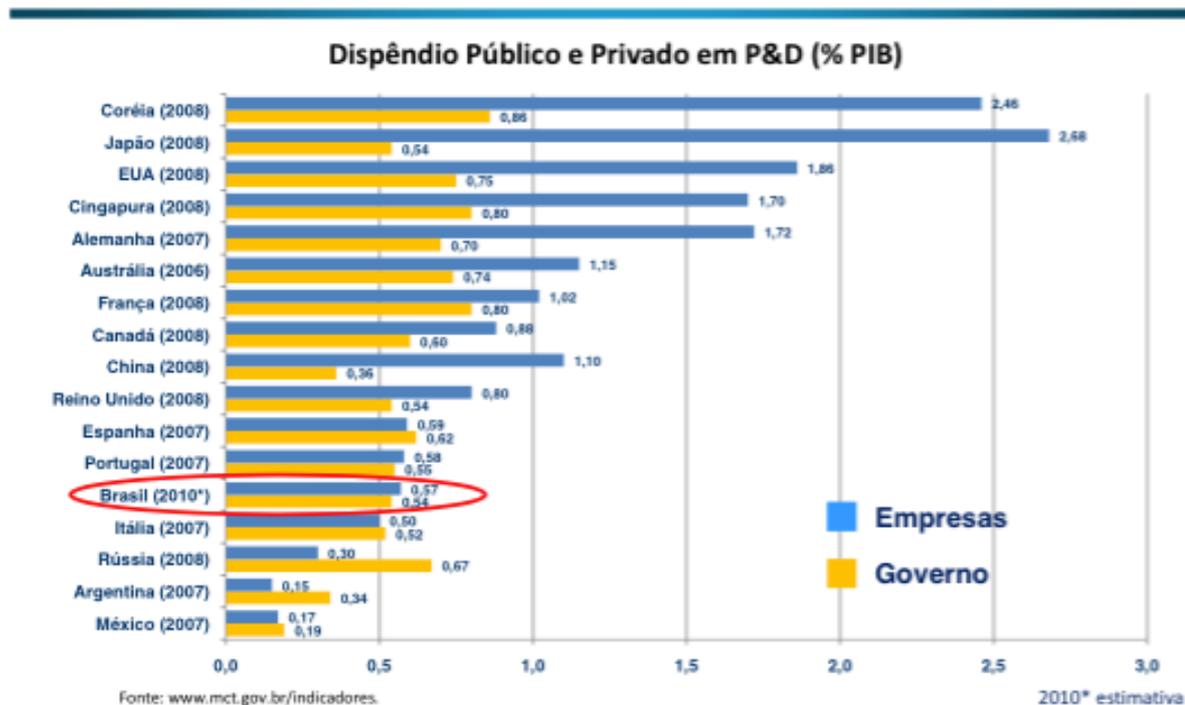
Mesmo considerando-se o viés de se analisar o total de investimento em pesquisa e desenvolvimento – e em alguns casos isto influencia muito, pois alguns países tem forte tendência de participação da indústria militar e aeroespacial, com custos elevados – a observação destes dados demonstra o que já se esperava, ou seja, os países que destinam os maiores montantes financeiros para pesquisa são os que mais publicam artigos e revisões na literatura mundial. E neste contexto, por raciocínio análogo, estes países são também os que concentram maior número de pesquisadores, inclusive quando se considera o total de pesquisadores com títulos de mestrado e doutorado (GRUEBER e STUDDT, 2013).

Quando se analisa os investimentos dos países em pesquisa genética, os que mais publicaram são os Estados Unidos, seguidos por Reino Unido, Canadá, Japão, China, Alemanha e Holanda. Novamente, seis entre os sete países que mais investiram estão também entre os que mais publicaram sobre polimorfismos em

catarata, demonstrando também a relação entre o investimento em pesquisa genética e o número de publicações sobre catarata (POHLHAUS e COOK-DEEGAN, 2008).

O Brasil publicou apenas dois trabalhos relacionados a polimorfismos e catarata. A pequena quantidade de publicações reflete, em parte, a diminuta relevância do país em relação à pesquisa na área, e de uma forma geral no contexto da pesquisa e desenvolvimento mundial. Os investimentos do Brasil, como se observa nos dados levantados pela Battelle, estão entre os dez maiores no ano de 2013. No entanto, dois fatores necessitam ser observados: a participação da iniciativa privada em relação ao financiamento público se mostra reduzida no Brasil em comparação com outros países, como mostra publicação do Ministério de Ciências e Tecnologia (figura 19). Em países desenvolvidos, a tendência é de que a participação do estado seja menor em relação às empresas privadas (Mercadante, 2011). Além disso, é notável a dificuldade do Brasil em controlar o destino e a aplicação das verbas públicas em praticamente todos os setores, e não seria diferente na área de pesquisa e desenvolvimento. Isto pode explicar, pelo menos parcialmente, o fato de o país ter um investimento significativo na área, seja analisando números absolutos e até mesmo relativos – percentual do PIB (Produto Interno Bruto) investidos – mas em contrapartida ter uma expressividade mundial reduzida em produção científica, assim como pequeno número de pesquisadores titulados.

## Inovação: Protagonismo da Empresa



**Figura 19 - Participação do investimento público e privado em pesquisa e desenvolvimento nos países (fonte: site <http://www.senado.gov.br>)**

Apesar de o país com o maior número de publicações ser os Estados Unidos, o autor que mais publicou foi um alemão, Dr Jochen Graw. Nascido em Heidelberg, na Alemanha, em 1953, o dr Graw se formou em bioquímica em 1979 e desde a graduação esteve envolvido com trabalhos na área da genética. Publicou diversos artigos sobre genética ocular, tendo sido editor de publicações na área, tais como *Ophthalmic Research* e *Experimental Eye Research*. Atualmente o prof. Dr. Graw trabalha no Helmholtz Center Munich, em Munique, na Alemanha (GRAW, 2014).

Mesmo com a concentração dos trabalhos publicados em relação aos países, apenas sete autores publicaram mais de 5 trabalhos sobre o assunto. Tal fato mostra que há relativa dispersão dos pesquisadores e dos centros de pesquisa dentro dos países que mais investem em pesquisa científica na área de genética ocular. Inclusive, o centro de pesquisa com maior número de publicações não é o *Helmholtz Center Munich* do prof. Dr. Graw, e sim o *Harbin Medical University*, localizada na cidade de Harbin, no nordeste da China. O centro alemão foi o segundo com maior número de publicações, seguido pelo *National Eye Institute*

(localizado no estado de Maryland, nos Estados Unidos), *Aravind Eye Hospital* (Índia) e pela *Universidade de Melbourne* (Austrália).

A revista com maior número de trabalhos sobre o tema de catarata e polimorfismos foi a “Molecular Vision”. Publicada desde outubro de 1995, a revista trata de biologia molecular e celular e da genética do sistema visual (Molecular Vision - Biology and Genetics in Vision Research). Concentrou quase 35% do total de publicações, número quase quatro vezes maior do que a revista *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, que foi a segunda em quantidade de textos publicados.

Como era de se esperar, a área médica é a principal área de interesse dos artigos e revisões publicados sobre o assunto, e concentrou a maior quantidade de trabalhos, aproximadamente 64%. O predomínio dos textos em forma de artigo sobre os de revisão também era esperado, haja vista que as revisões surgem após vários trabalhos originais sobre determinado assunto já terem sido publicados.

A análise dos fatores de impacto das revistas que tiveram publicações sobre o assunto mostrou uma grande variação (de 0,5 até 29,6). Mas a mediana foi de 2,5, e mostra que de forma geral os fatores de impacto das publicações analisadas não foi alto – grande parte abaixo de 5,0.

O fator de impacto (FI) é uma das principais ferramentas utilizadas nas avaliações cientométricas, e é utilizado frequentemente para estimar a importância de um periódico em sua área. Ele analisa a proporção entre a quantidade de artigos publicados por uma revista e o número de citações que estes artigos tiveram após sua publicação. Foi criado por Eugene Garfield, e é publicado desde 1972 no *Journal of Citation Reports* (PINTO e ANDRADE, 1999).

A fórmula para este cálculo considera o número de artigos publicados nos dois anos anteriores, e o número de citações destes artigos no ano seguinte aos dois primeiros. Um exemplo do cálculo do fator de impacto de uma revista em 2013 seria (BARROS, 2014):

$$\text{FI} = (\text{citações recebidas em 2013 para artigos publicados em 2012 + 2011}) / (\text{nº de artigos “citáveis”, publicados em 2012 + 2011})$$

A análise do fator de impacto das publicações precisa ser feito com cuidado, e hoje existem diversas críticas quanto à forma como é calculado e também à sua real

importância para as publicações científicas. Primeiramente, este índice não pode ser utilizado para comparar periódicos de áreas diferentes. Os diversos setores do conhecimento tem formas de citações diferentes, e um fator de impacto que pode ser considerado baixo em determinada área, em outra pode ser considerado de alta relevância (PINTO e ANDRADE, 1999). Os valores de fator de impacto nas ciências exatas, por exemplo, são geralmente muito menores que os valores encontrados e divulgados nas ciências biológicas e médicas em geral.

Além disso, a análise do fator de impacto considera o total de citações como um todo, e não leva em consideração que dentro de uma mesma revista há artigos com um grande número de citações enquanto outros podem ter sido mencionados um número muito menor de vezes (THE PLOS MEDICINE EDITORS, 2006).

Apesar destas falhas e críticas, e pela falta de outros métodos eficientes para se medir e classificar a importância das publicações, o fator de impacto ainda é o índice mais utilizado no intuito de comparar a importância das revistas e jornais científicos (SERENKO e DOHAN, 2011).

Entre os periódicos avaliados neste trabalho, as revistas com mais publicações não estão entre as que apresentam maior fator de impacto dentre as analisadas. A *Molecular Vision*, recordista de publicações no assunto, apresentou fator de impacto em 2013 de 2,245, abaixo do valor de mediana observado. A *Investigative Ophthalmology and Visual Science* tem fator de impacto para o mesmo período de 3,661, enquanto a *Plos One* é de 3,534 e a *Human Genetics* 4,522. Algumas das publicações se destacam, com fatores de impacto por volta de 10,000, como o *American Journal of Human Genetics* (10,987), *Blood* (9,775) e *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (9,809).

A revista com maior fator de impacto dentre as analisadas foi a “*Nature Genetics*” (29,648), que publicou o artigo *Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome*. Esta revista faz parte da família de publicações da *Nature*, e desde 1992 publica resultados de pesquisas de alta qualidade em genética (*Nature Genetics*). É atualmente a revista com segundo maior fator de impacto na área de genética, menor apenas que o fator de impacto da revista *Nature Reviews Genetics* (39,794), do mesmo grupo de publicações (BIOXBIO.COM - IMPACT FACTOR SEARCH).

Considerando o tipo de catarata avaliada nas publicações analisadas, podemos dividir os trabalhos entre publicações sobre catarata congênita, catarata relacionada a idade, catarata relacionada a síndromes, catarata em modelos animais e artigos que não se encaixam nesta classificação. Os artigos sobre catarata congênita são a maioria. Isto se explica em grande parte pela maior facilidade na identificação dos casos de catarata congênita, as relações familiares entre os casos e a ausência da influência externa sobre o surgimento dos casos. De forma inversa, os casos de catarata relacionada à idade se apresentam em uma faixa etária avançada, e está a sua incidência está relacionada a diversos fatores externos e ambientais, que tornam a análise dos casos mais complexa. Este quadro se reflete no conhecimento gerado pelo desenvolvimento destas pesquisas: atualmente, as informações genéticas acerca das cataratas congênitas é bem maior do que sobre as cataratas relacionadas à idade.

A análise dos genes estudados nas publicações é diretamente influenciado pela maior quantidade de trabalhos sobre catarata congênita. A família de genes com maior número de publicações é a família das cristalinas (CRY), principal responsável pela catarata congênita, com alteração detectável em aproximadamente metade dos casos destes casos (BINGYU e WEIGONG, 2010). Esta família de genes (CRY) e a família das GJA, por estarem envolvidas em aspectos estruturais do cristalino, são estudadas com mais frequência em trabalhos sobre catarata congênita, enquanto o grupo GSTM1 e GSTT1 considera os aspectos relacionados ao estresse oxidativo, sendo mais estudado nos trabalhos de catarata relacionada a idade .

Na catarata relacionada à idade, os principais genes que estão relacionados à incidência da patologia são o *heat shock factor protein 4* (HSF4), *eph-receptor tyrosinekinase-type A2* (EPHA2) e o *glutathione S-transferase* (GST) e da mesma forma, pertencem às famílias de genes mais estudados entre os trabalhos levantados (JING et al. 2013).

## 7 CONCLUSÕES

Conclusões que podemos extrair da observação dos resultados:

- As publicações envolvendo o tema de polimorfismos e catarata se iniciaram na década de 1980, desde então houve aumento significativo do número de publicações na área / a análise da correlação de Spearman foi forte e significativa;
- O ano com o maior número de trabalhos foi 2013;
- Há grande concentração de publicações em um número pequeno de países, com destaque para os Estados Unidos;
- A China teve um número de publicações próximo ao dos Estados Unidos;
- O Brasil teve apenas 2 trabalhos sobre o assunto;
- Apenas 7 autores publicaram mais de 5 trabalhos sobre o assunto e o autor com maior número de publicações é o alemão Dr. Jochen Graw, com 10 trabalhos publicados;
- A área médica é a área com a maior quantidade de publicações – 64%;
- A revista Molecular Vision é responsável por sozinha por 35% das publicações;
- A instituição com maior número de afiliados publicando sobre o assunto é a Harbin Medical University;
- Há predomínio de publicações do tipo Artigo sobre as do tipo Revisões;
- O fator de impacto dos periódicos publicados na maioria é menor que 5,0;
- Entre os tipos de catarata estudados, há predomínio dos trabalhos sobre catarata congênita;
- Quanto às famílias de genes estudadas, a maior parte dos trabalhos analisou a família CRY;

Percebe-se que o interesse pelo conhecimento dos polimorfismos genéticos envolvidos na catarata tem aumentado muito nos últimos anos. De uma forma geral, o domínio da informação genética e o controle de sua manipulação é um desejo natural dos cientistas e, de uma forma mais ampla, da humanidade. Tal domínio possibilitaria uma influência positiva nos fatores orgânicos que estão relacionados ao

surgimento das doenças e também no próprio envelhecimento, levando a um aumento crescente e indefinido na expectativa de vida. Esta possibilidade tem motivado investimentos e desenvolvimento de pesquisas cada vez mais avançadas na área.

Em relação à visão, e especialmente à catarata, o domínio dos fatores genéticos relacionados ao seu surgimento nos indivíduos propiciaria uma melhora da condição visual em idades mais avançadas, o que está diretamente relacionado a manutenção da qualidade de vida nesta faixa etária. E em última análise, o controle total dos processos de envelhecimento do cristalino poderiam proporcionar inclusive que se evitasse a primeira manifestação da perda de função desta estrutura, que é a redução de sua capacidade de acomodação, resolvendo um problema que aflige praticamente a totalidade da população acima de 40 anos de idade, a presbiopia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barros M. Bibliotecários sem fronteira [Internet]. 28 de Julho de 2014. Disponível em: <http://bsf.org.br/2014/07/28/como-saber-qual-e-um-bom-numero-fator-de-impacto-revista-periodico/>

Benjamin, WJ. *Clinical Refraction*. Butterworth-Heinemann; 2006.

Beutler E, Marsumoto F, Kuhl W. Galactokinase deficiency as a cause of cataracts. *N Eng J Med*. 1973; p. 1203-1206.

Bingyu H, Weigong H. Molecular characteristics of inherited congenital cataracts. *European Journal of Medical Genetics*. 2010; 53: 347-357.

*Bioxbio.com - Impact Factor Search* [Internet]. Maio de 2015. Disponível em: <http://www.bioxbio.com>

Carvalho P, Diniz-Filho JA, Bini, LM. The impact of Felsenstein's "Phylogenies and the comparative method" on evolutionary biology. *Sciencimetrics*. 2005; p. 53-66.

Cavallotti, CA, Cerulli, L. *Age-Related Changes of The Human Eye*. Human Press. 2008; p. 82-111.

Chen W, Chen X, Hu Z, & Liu, Y. A Missense Mutation in CRYBB2 Leads to Progressive Congenital Membranous Cataract by Impacting the Solubility and Function of bB2-Crystallin. *Plosone*. 2013; 8 (11), p. 1-8.

Chylack LT. Aging changes in the cristalline lens and zonules. *Principles and practice of ophthalmology*. 1994; p. 702-710.

Delaye M, Tardieu A. Short-range order of crystallin proteins accounts for eye lens transparency. *Nature*. 1983, 302, p. 415-417.

Elkana Y, Ledeborg J, Merton RK, Trackray A, Zuckerman H. *Toward a Metric of Science: The advent of science indicators*. New York. 1978.

Fisher, RF. Presbyopia and the changes with age in the human crystalline lens. *J Physiol*. 1973; 228, p. 765-779.

Forrester J, McMenamim P, Lee W. Anatomy of the eye and orbit. *The eye: Basic sciences in practice*. 1996; p. 1-86.

Garfield E. Citation Indexing: Its Theory and Application in Science, Technology, and Humanities. New York. 1979.

Graw J. Vision-research [Internet]. 2014. Disponível em: [http://www.vision-research.eu/fileadmin/user\\_upload/researcher/g/graw-jochen-cv\\_full.pdf](http://www.vision-research.eu/fileadmin/user_upload/researcher/g/graw-jochen-cv_full.pdf)

Grueber M, Studt T. Battelle - The Business of Innovation; *Global R&D Funding Forecast* [Internet]. 2014. Disponível em: [www.battelle.org](http://www.battelle.org).

Haargaard B, Wohlfahrt J, Fledelius HC, Rosenberg T, Melbye M. Incidence and cumulative risk of childhood cataract in a cohort of 2.6 million Danish children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(5), p. 1316–1320.

Harding JJ, Rixon KC, Marriot F. Men have heavier lenses than women of the same age. 1977; p. 25-651.

Harding J. The normal lens. *Cataract: biochemistry, epidemiology and pharmacology*. 1991; p. 1-70.

Hejtmancik J, Kaiser-Kupfer M, Piatigorsky J. Molecular biology and inherited disorders of the eye lens. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 2001; 8, 6033-6062.

Hess DJ. Science Studies: an Advanced Introduction. New York. 1997.

Huang B, He W. Molecular characteristics of inherited congenital cataracts. *European Journal of Medical Genetics*. 2010; p. 347-357.

Javitt JC, Wang, F, West, SK. *Blindness due to cataract: epidemiology and prevention*. Annu Rev Public Health. 1996; vol. 17.

Jia X, Zhang F, Bai J, Fu S. Combinational analysis of linkage and exome sequencing identifies the causative mutation in a Chinese family with congenital cataract. *BMC Medical Genetics*. 2013; 14 (107).

Jing J, Jing Z, Yong Y, Rongrong Z, Congkai L, Shengqun J. Copy Number Variations of DNA Repair Genes and the Age-Related Cataract: Jiangsu Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013; 54 (2), p. 532.

Klein BE, Klein R, Linton KL. Prevalence of age-related lens opacities in a population. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99, p. 546-552.

Klintworth GK, Garner A. *Pathobiology of Ocular Disease*. Healthcare Informa. New York. 2008.

Krishnamurthy R, VanderVeen KD. Infantile Cataracts. *International Ophthalmology Clinics*. 2008; 48 (2), p. 175-192.

Kuszak JR, Brown HG. Embriology and anatomy of the lens. *Principles and practice of ophthalmology*. 1994; p. 82-96.

Larsen PO, Ins M. The rate of growth in scientific publication and the decline in coverage provided by Science Citation Index. *Scientometrics*. 2010, 84: 575–603.

Leydesdorff L, Milojevic S. *Sciencimetrics*. International Encyclopedia of Social and Behavioral Sciences. Elsevier: 2015.

Macias-Chapula CA. O papel da informetria e da ciencimetrica e sua perspectiva nacional e internacional. *Ci. Inf.* 1998; 134-140.

Mercadante A. Senado Federal [Internet]. 2011. Disponível em: [http://www.senado.gov.br/noticias/agencia/pdfs/Apresentacao\\_ministro\\_Mercadante\\_CCT.pdf](http://www.senado.gov.br/noticias/agencia/pdfs/Apresentacao_ministro_Mercadante_CCT.pdf)

Merin S. Inherited cataracts. *Herited Eye Diseases*. 1991; p. 86-120.

Molecular Vision - Biology and Genetics in Vision Research [Internet]. 2015. Disponível em <http://www.molvis.org>

National Human Genome Research Institute [Internet]. 2015. Disponível em: [www.genome.gov](http://www.genome.gov)

Nature Genetics [Internet]. 2015. Disponível em <http://www.nature.com/ng/index.html>

Nonato RM. Produção científica: por que medir? O que medir? *Revista digital de Biblioteconomia e Ciência da informação*. 2003; 22-38.

Pinto AC, Andrade JB. Fator de impacto de revistas científicas: qual o significado deste parâmetro? *Quimica Nova*. 1999; 22 (3), 448-453.

Pohlhaus JR., Cook-Deegan RM. Genomics Research: World Survey of Public Funding. *BMC Genomic*. 2008; 9, p. 472.

Ponnam SP, Ramesha K, Matalia J, Tejwani S, Ramamurthy B, Kannabiran C. Mutational screening of Indian families with hereditary congenital cataract. *Molecular Vision*. 2013; 19, p. 1141-1148.

Price DJ. The Structures of Publication in Science and Technology. *Factors in the Transfer of Technology*. 1969; 91-104.

Pritchard A. Statistical Bibliography or Bibliometrics? *Journal of Documentation*, 1969;; 348-349.

Rajkumar S, Praveen MR, Gajjar D. Activity of superoxide dismutase isoenzymes in lens epithelial cells derived from different types of age-related cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34, p. 470-474.

Rocha MN, Ávila MP, Oliveira LL, Isaac DL, Mendonça LS. Análise da Prevalência e Epidemiologia da Catarata na População Atendida no Centro de Referência em Oftalmologia da Universidade Federal De Goiás. 2012; 71(6), 380-384.

Santana A, Waiswol M, Arcieri ES, Vasconcelos JP, Melo MB. (2009). Mutation analysis of CRYAA, CRYGC, and CRYGD associated with autosomal dominant congenital cataract in Brazilian families. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2011; 74 (2) pp. 793-800.

Santos RMN. *Produção científica: por que medir? O que medir?* Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação. Campinas, 2003; 1 p. 22-38.

Saude T. The internal ocular média. *Ocular anatomy and physiology*. 1993; p. 36-52.

SciELO - Scientific Electronic Library Online [Internet]. 2015. Disponível em [www.scielo.org](http://www.scielo.org)

Serenko A, Dohan M. Comparing the expert survey and citation impact journal ranking methods: Example from the field of Artificial Intelligence. *Journal of Informetrics*. 2011; (5) p. 629-648.

Shiels A, Hejtmancik JF. *Genetics of human cataract*. Clin Genet. 2013; 84(2): 120–127.

Shiels, A, Hejtmancik, JF. *Genetics origins of cataract*. Arch Ophthalmol. 2007; 125, 165-173.

Silva AL. Análise cienciométrica em estudos genéticos com o uso da imuno-histoquímica. Goiânia. 2014.

Tague-Sutcliffe J. An introduction to infometrics. *Information Processing & Management* . 1992.

The Plos Medicine Editors. The Impact Factor Game. *Plos medicine*. 2006; 3 (6), p. 291.

Watson JD, Crick FH. Molecular Structure of Nucleic Acid . *Nature*. 1953; p. 737-738.

Wiston, G., & Slingsby, C. (2010). Structure and evolution of crystallins. *The encyclopedia of the Eye* , 2, pp. 229-238.

Wistow GJ, Piatigorsky J. Lens crystallins: the evolution and expression of proteins for a highly specialized tissue. *Annu Rev Biochem*. 1988; p. 479-504.

Wistow G. The human crystallin gene families. *Human Genomics*. 2012.

Global Data on visual impariments 2010. World Health Organization [Internet]. Disponível em <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf?ua=1>

Wride M. *Lens fibre cell differentiation and organelle loss: many paths lead to clarity*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; Vol 366.

Zatz M. Projeto Genoma Humano e Ética. *São Paulo Perspec*. 2000; 14 (3), p. 47-52.