



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação**

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*

Mestrado em Genética

**Leonardo Mariano Reis**

**Glaucoma primário de ângulo aberto e DNA mitocondrial: uma análise da produção científica**

*Primary open angle glaucoma (POAG) and Mitochondrial DNA: an analysis of the scientific  
production*

Goiânia-GO

2013

Reis, Leonardo Mariano.  
R375g      Glaucoma primário de ângulo aberto e DNA mitocondrial:  
uma análise da produção científica [manuscrito] / Leonardo  
Mariano Reis. – 2013.  
66 f. ; il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de  
Goiás, Mestrado em Genética, 2013.

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

1. Glaucoma de ângulo aberto - Genética. 2. Oftalmologia. I.  
Título.

CDU: 617.7-007.681(043)

Leonardo Mariano Reis

**Glaucoma primário de ângulo aberto e DNA mitocondrial: uma análise da produção científica**

*Primary open angle glaucoma (POAG) and Mitochondrial DNA: an analysis of the scientific  
production*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
*Stricto Sensu* da Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
para obtenção do título de Mestre em Genética

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura

Co-orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Flávia Melo Rodrigues

Goiânia-GO

2013

**ATA COMPLEMENTAR Nº 73/2012**

**MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**DISCENTE: LEONARDO MARIANO REIS**  
**DEFENDIDA EM 18 DE MARÇO DE 2013 E APROVADO COM CONCEITO A**

**BANCA EXAMINADORA**



.....  
Drª Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura  
(presidente-orientadora)



.....  
Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues / PUC Goiás  
(co-orientadora)



.....  
Profa Dra Daniela de Melo e Silva / PUC Goiás  
(membro interno)



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

À minha família:

meus pais Antônio dos Reis e Eliane (*i.m.*);  
meus irmãos Murilo, Guilherme (*i.m.*) e Viviane;  
minha esposa Patrícia Bringel.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Grande Arquiteto do Universo por ter me permitido que chegasse até aqui.

Aos colegas médicos, meus sócios e amigos, Mestres Dr. Francisco W. Rodrigues e Dr. Rodrigo Egídio da Silva pelo incentivo e apoio para minha iniciação nos mistérios da genética.

À Professora Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura por ter aceitado o desafio de me orientar e pela paciência no processo de construção desta dissertação.

Aos professores do Mestrado em Genética, em especial: Vera Saddi, Rejane, Márcio, Peixoto, Flávia, Daniela e Cláudio pela dedicação à transmissão do conhecimento durante e fora das aulas e por terem me incentivado e motivado a prosseguir no caminho até o final.

Ao amigo e colega médico e Mestre Dr. Rafael Cardoso Martinez pela valorosa contribuição na finalização do trabalho.

Aos médicos oftalmologistas Dr. Clausmir Zaneti Jacomini e Dr. Marcos Pereira de Ávila que sempre me serviram de exemplo na profissão.

## RESUMO DO CAPÍTULO I

**Objetivo:** O objetivo foi fazer uma ampla revisão de toda a literatura sobre os aspectos genéticos do glaucoma, com enfoque nos trabalhos que envolvem pesquisa com DNA mitocondrial. **Métodos:** A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio das bases de dados: Scopus, Science Direct, PubMed, Scirus, Scielo e pelo sítio de busca Google. Foi feito também levantamento através de livros, dissertações e teses. **Resultados:** Os trabalhos evidenciaram que há alguma correlação de determinadas linhagens de DNA mitocondrial com maior perda de células ganglionares da retina, o que acaba levando ao desenvolvimento do glaucoma propriamente dito, sobretudo do glaucoma primário de ângulo aberto. **Conclusão:** Explica-se a maior incidência de glaucoma primário de ângulo aberto em indivíduos afrodescendentes a partir de haplótipos mitocondriais, uma vez que houve maior susceptibilidade ao glaucoma primário de ângulo aberto em haplótipos pertencentes aos grupos L, que são justamente os de origem africana. Também poder-se-ia justificar, a partir da herança mitocondrial, a maior incidência de glaucoma primário de ângulo aberto quando a linhagem materna apresenta a doença, bem mais frequente do que a herança paterna.

Palavras-chave: DNA mitocondrial, Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, Genética, Oftalmologia.

## RESUMO DO CAPÍTULO II

**Objetivo:** Quantificar o volume da produção científica que relaciona o DNA mitocondrial com o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e avaliar quais são as principais instituições; verificar a contribuição dos autores que mais produziram publicações sobre o assunto; listar os principais veículos com os respectivos Fatores de Impacto; comparar os países que mais fizeram trabalhos sobre o tema e outros resultados bibliométricos. **Métodos:** A pesquisa bibliográfica de trabalhos envolvendo DNA mitocondrial e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto foi realizada por meio da base de dados do sítio Scopus. Foi feito o levantamento a partir das palavras-chaves “Mitochondrial DNA” e “Glaucoma” em todos os campos para publicações até agosto de 2012. Finalmente, realizada a tabulação dos dados obtidos e a estatística descritiva, com o principais dados como: autores que publicaram sobre o assunto DNA mitocondrial e glaucoma; revistas e outras publicações que tiveram trabalhos relacionados com o tema; Centros de Pesquisa e Universidades que mais publicaram e países onde foram realizados os estudos sobre DNA mitocondrial e glaucoma. **Resultados:** Os trabalhos evidenciaram a influência de determinados polimorfismos de DNA mitocondrial no desenvolvimento do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. A estatística mostrou que esses estudos têm aumentado sobremaneira ao longo dos últimos anos, mas ainda se encontram confinados, na maior parte, a alguns centros de pesquisa e concentrados em seletos grupos de autores na área da oftalmologia em países desenvolvidos. No Brasil, ainda não temos pesquisas publicadas sobre o assunto até o momento. **Conclusão:** Foram listados 98 trabalhos até agosto de 2012, realizados em 30 países, com maior concentração nos Estados Unidos e Inglaterra; mas também com contribuições do mundo árabe: Arábia Saudita e Catar. Esses estudos foram mais publicados nas revistas: *Molecular Vision*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *Archives of Ophthalmology*, *British Journal of Ophthalmology*, *Experimental Eye Research*, *Journal of Glaucoma* e *Progress in Retinal and Eye Research*. Mais estudos sobre o assunto devem ser encorajados pois são de fundamental importância para a elucidação das causas genéticas do glaucoma e para o desenvolvimento de novas terapias que não visem tão somente a diminuição da pressão intraocular.

Palavras-chave: DNA mitocondrial, Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, Cienciometria, Genética, Oftalmologia.

## ***Abstract of the First Chapter***

**Objective:** The objective was to make a wide review of the literature about the genetic aspects of glaucoma, with a highlight at the works dealing with mitochondrial DNA. **Methods:** Bibliographical research was carried out accessing the sites Scopus, Science Direct, PubMed, Scirus, Scielo and Google. Books, theses and dissertations were also used at the research. **Results:** The works brought to evidence that there is a relation between certain polymorphisms in mitochondrial DNA and a higher loss of retinal ganglion cells, which leads to the development of Glaucoma, especially Primary Open Angle Glaucoma. **Conclusion:** Higher incidence of Primary Open Angle Glaucoma (POAG) in afro-descendants is justified by the mitochondrial haplotypes, since it was observed a higher susceptibility of POAG in individuals of the L haplogroups, who are exactly the ones of African origin. It could also justify, based on mitochondrial inheritance, the major incidence of POAG in the maternal lineages, more frequent than paternal inheritance.

*Key-words: Mitochondrial DNA, Primary Open Angle Glaucoma, Genetics, Ophthalmology*

## ***Abstract of the Second Chapter***

**Objective:** To quantify the volume of the scientific production about Primary Open Angle Glaucoma and Mitochondrial DNA and assess which are the main institutions of research; verify the contribution of the authors that most published about the subject; list the main journals with their Impact Factor; compare the countries and other bibliometric results. **Methods:** Bibliographical research about mitochondrial DNA and Primary Open Angle Glaucoma was carried out accessing the site Scopus. Then, search with the keywords “mitochondrial DNA” and “glaucoma” in all fields for publications until august of 2012 was performed. Finally, data was tabulated and the descriptive statistics was done, with the principal data, as: authors that published about mitochondrial DNA and Primary Open Angle Glaucoma; journals that had works about the subject; Research Centers and Universities that most published; countries where the researchs were performed. **Results:** The works brought to evidence the influences of certain polymorphisms in mitochondrial DNA at the development of Primary Open Angle Glaucoma. Statistics showed that these articles have increased in the last few years, though yet confined, mostly, to some centers of research and concentrated in selected researchers in ophthalmology of developed countries. In Brazil, we do not have any article published about the issue, yet. **Conclusion:** 98 works were listed, until august of 2012, carried out in 30 countries, with higher concentration in the United States and England, but also with contributions of the Arabic world: Qatar and Saudi Arabia. There were more publications in the following journals: *Molecular Vision, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Archives of Ophthalmology, British Journal of Ophthalmology, Experimental Eye Research, Journal of Glaucoma and Progress in Retinal and Eye Research.* More studies about the subject must be encouraged, for they are extremely important to the elucidation of the genetic causes of glaucoma and for the development of new therapies aiming not only the reduction of intraocular pressure.

*Key-words: Mitochondrial DNA, Primary Open Angle Glaucoma, Scientometric, Genetics, Ophthalmology*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Cariótipo humano. 22 pares de cromossomos autossômicos identificados mais um par de cromossomos X.....	22
Figura 2	Estrutura da molécula de DNA. A dupla fita se enrola em proteínas histonas formando nucleossomos.....	23
Figura 3	DNA mitocondrial humano. Regiões e respectivos genes codificadores, sendo 2 rRNA, 22 tRNA e 13 proteínas.....	25
Quadro 1	<i>Loci</i> relacionados com glaucoma.....	30
Tabela 1	Distribuição de haplogrupos em pacientes com GPAA e indivíduos saudáveis.....	31
Figura 4	Avaliação da deleção do par de base 4977 do DNA mitocondrial com QPCR.....	34
Figura 5	Mapa genético do DNA mitocondrial humano. Os loci são indicados por agrupamentos funcionais. O D- Loop não codificante é mostrado no topo do mapa e a posição do nucleotídeo 1 está às 12 horas. Os loci de RNA transportador estão designados por uma letra código do seu aminoácido.....	35
Figura 6	Número de trabalhos envolvendo DNA mitocondrial e glaucoma por ano de publicação.....	46
Figura 7	Tipos de trabalho publicado envolvendo DNA mitocondrial e Glucoma.....	47
Tabela 2	Autores que publicaram sobre o assunto DNA mitocondrial e glaucoma com os respectivos números de trabalhos.....	47
Tabela 3	Áreas do conhecimento em que se enquadram a maior parte dos estudos sobre glaucoma e DNAm.....	48
Tabela 4	Jornais, revistas, periódicos e outras publicações que tiveram trabalhos relacionados com glaucoma e DNA mitocondrial.....	48
Tabela 5	Fator de impacto dos periódicos mais citados	48
Tabela 6	Palavras-chave mais citadas nos trabalhos sobre Glaucoma e DNA mitocondrial.....	49

Tabela 7	Centros de Pesquisa e Universidades que mais publicaram sobre DNA mitocondrial e glaucoma.....	49
Tabela 8	Países onde foram realizados os estudos sobre DNA mitocondrial e glaucoma.....	50
Tabela 9	Idiomas em que os trabalhos foram publicados.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOD	Atrofia Óptica Autossômica Dominante
ARM	Atividade Respiratória Mitocondrial
ATP	Adenosina Trifosfato
AV	Acuidade Visual
CGR	Células Ganglionares da Retina
CRS	<i>Cambridge Reference Sequence</i>
CYP1B1	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Polypeptide 1</i>
DMAmt	DNA mitocondrial
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
E/D	Escavação / Disco
et al.	e outros
GPAA	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
GPAA-A	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto do Adulto
GPAF	Glaucoma Primário de Ângulo Fechado
GPC	Glaucoma Primário Congênito
GPN	Glaucoma de Pressão Normal
Kb	Kilobase
MYOC	<i>Myocillin</i>
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NOHL	Neuropatia Óptica Hereditária de Leber
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
OPTN	<i>Optineurin</i>
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIO	Pressão Intraocular
PSD	<i>Pattern Standard Deviation</i>
QPCR	<i>Quick Polymerase Chain Reaction</i>
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCI	<i>Science Citation Index</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TIGR	<i>Trabecular Meshwork Induced Glucocorticoid Response Protein</i>

## ÍNDICE

CAPÍTULO I - GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO E DNA MITOCONDRIAL: REVISÃO DA LITERATURA	14
1) INTRODUÇÃO	15
1.1) DEFINIÇÃO DO GLAUCOMA	15
1.2) CLASSIFICAÇÃO	15
1.3) EPIDEMIOLOGIA	15
1.4) FATORES DE RISCO	16
- 1.4.1 Pressão Intraocular	16
- 1.4.2 Etnia	17
- 1.4.3 História Familiar	17
- 1.4.4 Pressão de Perfusão	18
- 1.4.5 Enxaqueca	19
- 1.4.6 Apneia do Sono	19
- 1.4.7 Miopia	20
2) OBJETIVOS	21
2.1) OBJETIVO GERAL	21
2.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO CAPÍTULO I	21
3) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
3.1) ESTRUTURA BÁSICA DO DNA	22
3.2) ESTRUTURA DO DNA MITOCONDRIAL	24
3.3) GENÉTICA E GLAUCOMA	26
3.4) <i>CYP1B1 (cytochrome P450 family 1 subfamily B polypeptide 1)</i>	27
3.5) GENE MIOCILINA ( <i>MYOC</i> )	27
3.6) GENES OPTINEURINA ( <i>OPTN</i> ) E <i>WD Repeat Domain 36 (WDR36)</i>	28
3.7) OUTROS GENES ASSOCIADOS AO GLAUCOMA	29
3.8) DNA MITOCONDRIAL E GLAUCOMA	31
4) CONSIDERAÇÕES	38
CAPÍTULO II - GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO E DNA MITOCONDRIAL: UMA ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA	40
1) INTRODUÇÃO	41
2) OBJETIVOS DO CAPÍTULO II	44
3) METODOLOGIA	45
4) RESULTADOS	46
5) DISCUSSÃO	51
6) CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	63

# CAPÍTULO I

Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e  
DNA mitocondrial: revisão da literatura

## **1) INTRODUÇÃO**

### **1.1) DEFINIÇÃO DO GLAUCOMA**

O glaucoma, de forma geral, pode ser definido como uma doença neurodegenerativa de origem multifatorial compreendendo inúmeras afecções oculares que têm como características em comum a lesão progressiva do nervo óptico: afilamento progressivo da rima nervosa e aumento da relação escavação/disco (E/D), com perda de campo visual correspondente. O sítio primário da lesão glaucomatosa são as células ganglionares da retina (CGR), particularmente seus axônios (fibras nervosas). A elevação da pressão intraocular (PIO) é o principal fator de risco primário (Mello et al., 2009) .

Ainda, de acordo com o Segundo Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (2005), GPAA é uma neuropatia óptica crônica, progressiva, caracterizada por alterações típicas do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina, com repercussões características no campo visual. É acompanhado, na maioria das vezes, de pressões intraoculares acima de níveis considerados estatisticamente normais (Segundo Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2005).

### **1.2) CLASSIFICAÇÃO**

Podemos classificar o glaucoma, de acordo com a anatomia do seio camerular, em glaucoma de ângulo aberto ou fechado/estreito. De acordo com a idade, em glaucoma congênito (do desenvolvimento) ou adquirido. Quanto à etiologia, chamamos de glaucoma secundário aqueles casos quando uma alteração anatômica, fisiológica ou doença de base explica a diminuição da drenagem do humor aquoso, identificando uma causa específica para o aumento da pressão; do contrário, classificamos o glaucoma como primário (Kanski, 2008).

### **1.3) EPIDEMIOLOGIA**

O glaucoma é, segundo dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde (2008), a segunda causa de cegueira no mundo (12,3%), atrás da catarata com 47,8%. Apesar das causas de cegueira no mundo variarem de acordo com as condições socioeconômicas e

geográficas de cada população estudada, o glaucoma se mantém como uma das principais causas, independentemente da população avaliada (Resnikoff et al., 2004).

Uma estimativa indica que haverá 79,6 milhões de pessoas com glaucomas de ângulo aberto e fechado em 2020. Os indivíduos de origem asiática serão responsáveis por 47% do total de glaucomatosos e 87% daqueles com diagnóstico de ângulo fechado. Quigley e Broman (2006) estimaram que 5,9 e 5,3 milhões de indivíduos com glaucomas de ângulos aberto e fechado, respectivamente, apresentarão cegueira bilateral em 2020 (Quigley; Broman, 2006).

Apesar da estimativa menor de casos de cegueira bilateral no glaucoma de ângulo fechado, a proporção de indivíduos que evoluem para cegueira legal (acuidade visual menor do que 20/400 bilateralmente, de acordo com a CID-10) nesta forma de glaucoma é estimada em 25%, mais do que duas vezes a estimada para o glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) (Foster; Johnson, 2001).

A prevalência do GPAA varia também de acordo com a região estudada, com estudos revelando valores de 1 a 3 % na Europa, 1 a 4 % na Ásia e 2 a 3% na Austrália (Rudnicka et al., 2006). Taxas maiores são encontradas na África, variando aproximadamente entre 1 % na Nigéria (Murdoch et al., 2001) a 8 % em Gana (Ntim-Amponsah, 2004).

Contudo, as maiores prevalências são observadas no Caribe (7 a 9%) em indivíduos de origem, na sua maior parte, do oeste africano. No estudo populacional transversal de Baltimore, a prevalência de glaucoma entre indivíduos negros foi 4 vezes maior do que a observada entre indivíduos brancos (Sakata, 2006).

No Brasil, existe escassez de informações sobre a prevalência de glaucoma. Porém, estudo feito por Urbano et al. (2003) avaliou a distribuição dos diferentes tipos de glaucoma em um serviço universitário de referência no atendimento de pacientes com glaucoma. Nesta amostra de pacientes, 20,4% era composta por Glaucoma Primário de Ângulo Fechado (GPAF).

## **1.4) FATORES DE RISCO**

### **1.4.1 Pressão Intraocular**

Embora não faça mais parte da definição de GPAA, a pressão intraocular (PIO) é um dos fatores de risco mais consistentemente identificados dentre os associados ao glaucoma, seja em estudos populacionais longitudinais, estudos clínicos prospectivos aleatórios ou estudos de coorte. Além disto, é o mais relevante deles, porque é o único sobre o qual se pode

atuar com eficácia (Terceiro Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2009).

Em um importante estudo populacional, o risco de desenvolver glaucoma foi 10% a 14% maior para cada 1 mmHg acima da média da PIO basal para a população, durante um período de 5 a 9 anos (Nemesure et al., 2007).

A PIO foi identificada como significante fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma em população japonesa. Nesta população, uma PIO 6 mmHg acima da PIO basal média (20 a 21 mmHg) significou um risco duas vezes maior de desenvolver glaucoma (Suzuki et al., 2006).

Um ensaio clínico multicêntrico aleatório prospectivo do *European Glaucoma Prevention Study Group* (2007) forneceu fortes evidências de que a PIO é um importante fator de risco para a conversão de hipertensão ocular em glaucoma. Para cada 1 mmHg acima da PIO basal média, o risco foi de 18% durante um seguimento de 5 anos.

Em uma análise conjunta do grupo controle do estudo, compreendendo 1.319 pacientes seguidos sem tratamento, o risco também foi de 18%, após ajuste para idade, espessura central da córnea, relação E/D (Esvavação / Disco) vertical e PSD (Desvio padrão) basais (*Ocular Hypertension Treatment Study Group*, 2007).

#### 1.4.2 Etnia

O glaucoma desenvolve-se mais precocemente e progride mais rapidamente entre os negros estadunidenses comparados aos brancos. A prevalência de cegueira também é maior entre os negros dos Estados Unidos (Wadhwa; Higginbotham, 2005).

Sakata et al. (2007) examinaram 1.636 indivíduos com idade acima de 40 anos. A prevalência de glaucoma neste grupo populacional foi de 3,4%; GPAA em 2,4% e de GPAF foi de 0,7%. Destes indivíduos, 12% já apresentavam diagnóstico prévio da doença. Cegueira unilateral devido a glaucoma primário foi observada em 7 indivíduos. Negros apresentaram uma taxa de cegueira unilateral maior do que brancos (5 casos em negros para 2 em brancos).

#### 1.4.3 História Familiar

O antecedente familiar com casos de glaucoma é um dos fatores de risco para desenvolvimento do GPAA identificado em diversos estudos (Leske et al., 2007).

Nguyen et al. (2000), por exemplo, avaliaram 86 parentes de 15 famílias com mais de um membro acometido por GPAA do tipo adulto (GPAA-A). Neste estudo, o indivíduo era considerado acometido (com diagnóstico de GPAA) se preenchesse pelo menos dois dos

seguintes critérios: PIO maior do que 21 mmHg, defeito glaucomatoso de campo visual, ou alteração de nervo óptico compatível com glaucoma. O indivíduo era considerado suspeito se apresentasse apenas um dos critérios acima preenchido e não acometido quando os três parâmetros eram normais. Entre os 86 indivíduos avaliados, 26 (30,2%) apresentaram diagnóstico de GPAA e 23 (26,3%) foram considerados suspeitos. O grupo de maior risco para apresentar GPAA foi o de irmãos de indivíduos afetados (64,7%).

Outro estudo conduzido por Leske et al. (2001) avaliou 207 famílias de 230 pacientes com GPAA (total = 1.056 familiares). Os autores observaram que 29% dos pacientes apresentavam um familiar acometido por GPAA e que 10% tinham dois ou mais parentes acometidos. Entre os familiares de pacientes com GPAA, 10% apresentavam GPAA e 19% eram suspeitos para a doença.

No clássico estudo populacional de Baltimore (Tielsch et al., 1991), 16% dos pacientes com GPAA referiram antecedente familiar positivo para glaucoma, enquanto que para indivíduos do grupo controle foi 7,21% de antecedentes familiares. O risco relativo para desenvolvimento de GPAA em indivíduos com história familiar positiva para glaucoma (corrigido para idade e raça) foi de 2,85. A associação foi mais significativa entre irmãos, que apresentavam risco relativo corrigido de 3,69 e menor para os filhos, que mostravam risco relativo de 1,12.

O mesmo estudo encontrou prevalência de glaucoma de 10,4% nos irmãos de pacientes com GPAA, e 0,7% nos irmãos de indivíduos do grupo controle. O risco de desenvolvimento de GPAA aos 80 anos foi de 22,0% nos irmãos de pacientes acometidos pela doença e de 2,3% no grupo controle (Wolfs et al., 1998).

Em outro estudo, Mitchell e colaboradores (1999) também avaliaram a importância da história familiar positiva para o glaucoma na população investigada do *Blue Mountains Eye Study*. Dos 323 indivíduos com história familiar positiva: 5,57% apresentaram glaucoma e 9,90% hipertensão ocular. Considerando as 3.331 pessoas sem antecedente familiar para o glaucoma: 0,27% apresentaram a moléstia e 3,84% apresentaram diagnóstico de hipertensão ocular.

#### 1.4.4 Pressão de Perfusão

O *Rotterdam Eye Study* (2007) avaliou 404 portadores de hipertensão arterial sistêmica com pressão de perfusão diastólica reduzida, identificando 14 portadores de glaucoma de pressão “elevada” e 6 pacientes com glaucoma de pressão ocular “normal”.

Portanto, aproximadamente 5% dos pacientes com pressão de perfusão reduzida apresentaram Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.

Já o *Early Manifest Glaucoma Trial* (2009), um ensaio clínico aleatorizado em portadores de glaucoma inicial, indicou que pacientes com redução da pressão de perfusão ocular tiveram risco de progressão da doença uma vez e meia maior do que os controles.

Assim, baseando-se em ensaios clínicos e estudos de coorte prospectivos, há uma tendência em se relacionar a redução da pressão de perfusão ocular com um maior risco de neuropatia óptica glaucomatosa ou sua progressão. A validade destes achados, assim como seu impacto no manejo do glaucoma carecem, porém, de mais estudos.

#### 1.4.5 Enxaqueca

Enxaqueca é um tipo de cefaleia crônica caracterizada por uma severa dor na cabeça com duração de várias horas que pode ser acompanhada de náuseas, vômitos e distúrbios visuais. A enxaqueca pode estar correlacionada com vasoespasmos ou má regulação vascular, deste modo, alguns autores acreditam que estes fatores poderiam participar da patogênese da neuropatia glaucomatosa, principalmente em pacientes com glaucoma de pressão normal (GPN).

Em 1985, Phelps e colaboradores já suspeitavam dessa relação e realizaram um estudo de caso-controle que relatou a incidência de enxaqueca em 37% dos pacientes com GPN. Estes valores foram maiores que os encontrados na população geral ou em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto.

No *Low-pressure Glaucoma Treatment Study* (2005), história de enxaqueca foi relatada em 4,7% dos participantes com glaucoma de pressão normal.

Já em um maior estudo multicêntrico sobre o GPN, o *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study* (CNTGS), que acompanhou 145 pacientes com diagnóstico de GPN e progressão documentada dos defeitos de Campo Visual, a enxaqueca foi considerada como importante fator de risco para progressão da doença. Assim, com as informações disponíveis na literatura, observa-se através de alguns estudos que a enxaqueca pode ser um fator de risco para o glaucoma de pressão normal (Anderson, 2003).

#### 1.4.6 Apneia do Sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um dos mais comuns distúrbios do sono e tem sido associada com uma variedade de doenças oculares, incluindo glaucoma, neuropatia óptica isquêmica não arterítica, papiledema, entre outras. A apneia pode induzir hipóxia

transitória e dessa forma aumentar o risco de dano cardiovascular e neurológico. Por este aspecto, a apneia do sono tem sido estudada como fator de risco potencial para o dano glaucomatoso (Terceiro Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2009) .

#### 1.4.7 Miopia

Estudos sobre as propriedades biomecânicas da esclera e da lâmina cribosa (Sigal et al., 2005; Burgoyne et al., 2005) evidenciaram que quando há alterações estruturais, como as que ocorrem nos pacientes com miopia axial alta, que geralmente têm a esclera e a lâmina cribosa muito finas, as propriedades biomecânicas da cabeça do nervo óptico também estão modificadas. Além disso, nesses pacientes, há aumento do gradiente de pressão translaminar, entre os espaços intraocular e o retrobulbar (Jonas et al., 2004).

## **2) OBJETIVOS**

Este trabalho se divide em duas partes: o primeiro capítulo visa sistematizar uma ampla revisão sobre tudo o que se conhece dos aspectos genéticos do glaucoma até o momento e pesquisar a relação do DNA mitocondrial com o desenvolvimento da doença.

O segundo capítulo consiste em, a partir do levantamento dos trabalhos e revisão bibliográfica sobre a relação do DNA mitocondrial com o desenvolvimento do glaucoma, fazer um estudo para quantificar o volume de publicações sobre o assunto, enumerar os principais autores que produziram trabalhos sobre DNA mitocondrial e glaucoma na história, desde a primeira publicação, e estratificar as principais instituições produtoras de conhecimento nesse tema e respectivos veículos que vieram a publicar, à luz dos conceitos da cienciometria.

### **2.1) Objetivo Geral**

Avaliar, quantificar e qualificar o volume de conhecimento científico que relaciona polimorfismos no DNA mitocondrial com o desenvolvimento do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, com base na cienciometria.

### **2.2) Objetivos específicos do Capítulo I**

Fazer uma ampla revisão de toda a bibliografia sobre os aspectos genéticos do glaucoma.

Descrever os polimorfismos genéticos já comprovadamente envolvidos com o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.

Comparar os estudos já realizados sobre genética e glaucoma que envolvem DNA mitocondrial.

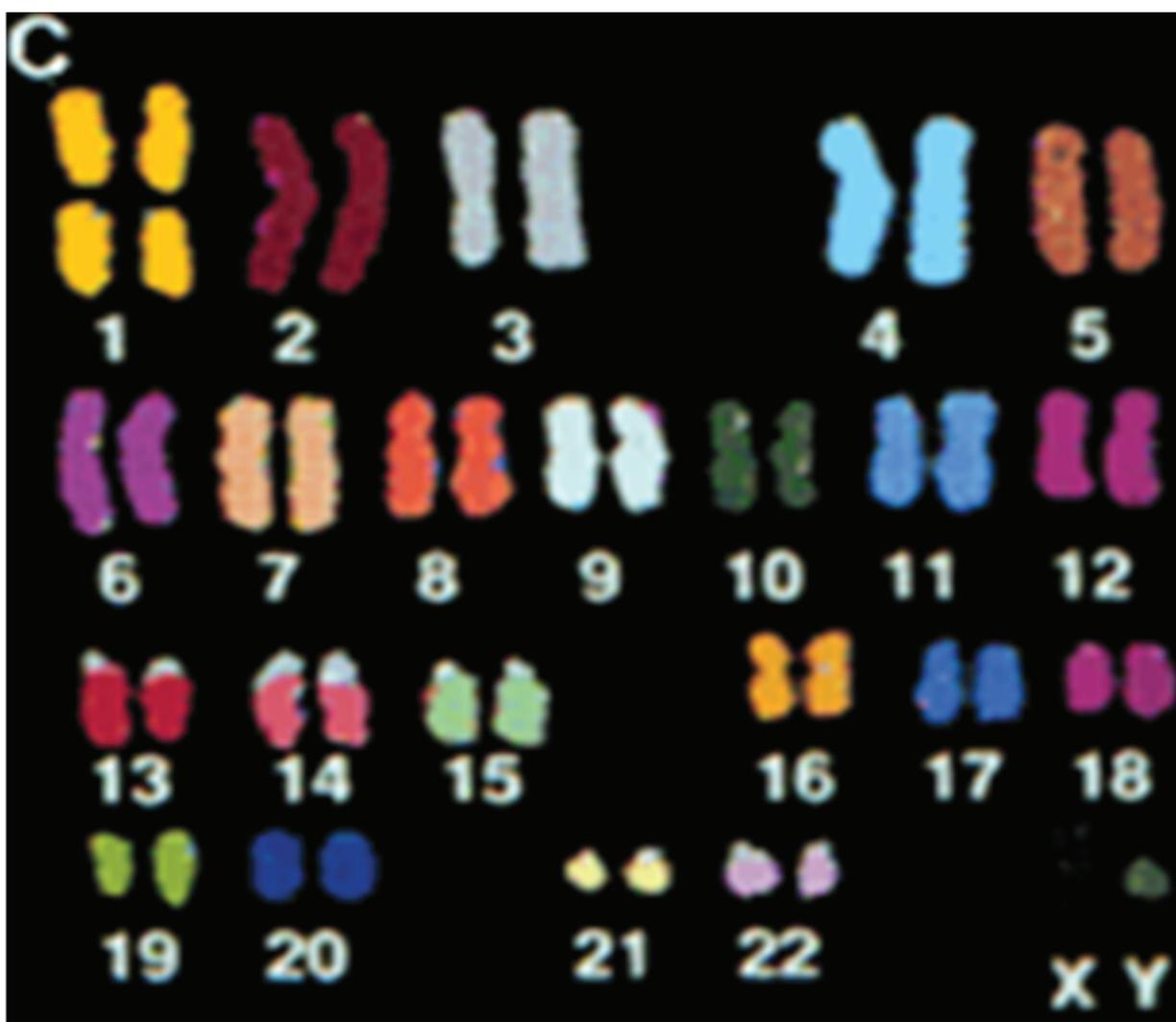
Revisar a associação entre haplogrupos e polimorfismos mitocondriais com o GPAA.

Confirmar a taxa de transmissão familiar de glaucoma mais alta pela linhagem materna.

### 3) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1) ESTRUTURA BÁSICA DO DNA

A Genética é a ciência que lida com o armazenamento de informação dentro da célula, sua transmissão de geração para geração e variação entre indivíduos de uma população. A informação genética no ser humano está armazenada como moléculas de ácido desoxirribonucleico (DNA), agrupadas em 23 pares de cromossomos localizados no núcleo de cada célula (Figura 1). Desses, 22 pares são ditos autossômicos e um par de cromossomos sexuais (XY no homem e XX na mulher) [Korf; Sathienkijkanchai, 2009].

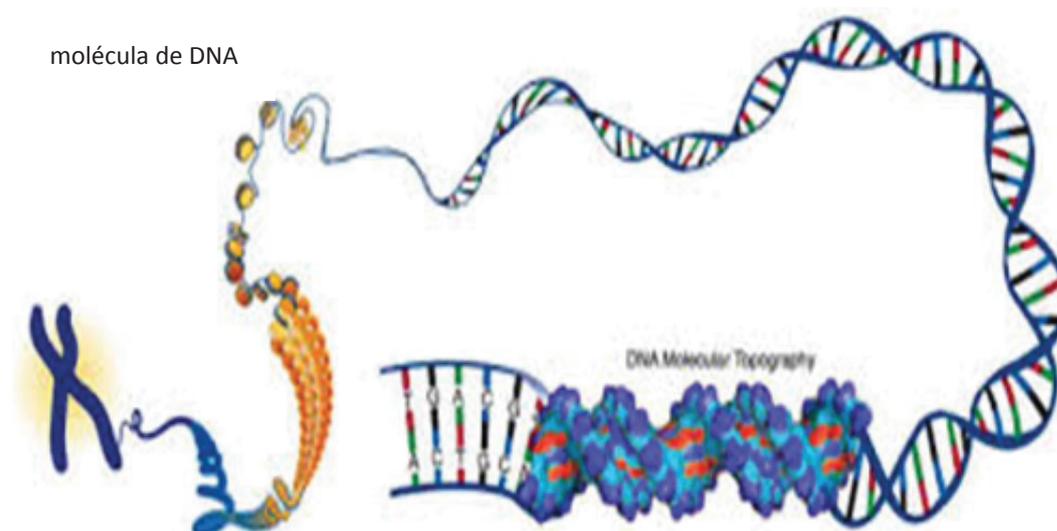


**Figura 1.** Cariótipo humano. 22 pares de cromossomos autossômicos identificados mais um par de cromossomos X. Técnica utilizada de hibridização fluorescente *in situ* (FISH).

Cada cromossomo é composto por uma dupla fita de DNA contínua e única (ácido desoxirribonucleico), formada por uma polimerização de nucleotídeos através de ligações fosfodiéster. Cada nucleotídeo é formado por um carboidrato de cinco carbonos (desoxirribose), um radical fosfato e uma base nitrogenada. A base pode ser uma das quatro seguintes: adenina, timina, citosina ou guanina. A sequência desses nucleotídeos é que determina a informação genética do indivíduo, responsável pela produção específica de cada proteína, cada enzima e cada polipeptídeo no seu organismo (Willard, 2013).

A molécula de DNA do cromossomo está associada a um complexo de proteínas básicas denominadas histonas e com um grupo de proteínas não-histonas. Este complexo de DNA e proteína denomina-se cromatina. Há cinco tipos principais de histonas, designadas H1, H2A, H2B, H3 e H4. Duas cópias de cada uma dessas quatro histonas constituem um octâmero, em torno do qual um segmento de dupla hélice de DNA se enrola, como uma linha em torno de um carretel. Cerca de 140 pares de base de DNA estão associados a cada centro de histona, realizando quase duas voltas em torno do octâmero. Após um segmento de DNA “espaçador” curto (20 a 60 pares de bases), forma-se o centro seguinte de complexo de DNA. No total, cada célula contém cerca de 3 bilhões de pares de base (Mensink; Highsmith Jr., 2009).

Cada complexo de DNA com histonas centrais é considerado um nucleossomo, a unidade estrutural básica da cromatina. Os longos cordões de nucleossomos são ainda compactados em estruturas de cromatina secundárias helicoides, denominadas solenoides, que aparecem à microscopia eletrônica como uma fibra grossa com 30 nm de diâmetro. Cada volta de solenoide contém cerca de seis nucleossomos (Snustad; Simmons, 2008) (Figura 2).



**Figura 2.** Estrutura da molécula de DNA. A dupla fita se enrola em proteínas histonas formando nucleossomos.

Fonte: www.news-medical.net

A pesquisa em genética humana tem uma longa história que data dos estudos de traços quantitativos no século XIX e o estudo de traços mendelianos na primeira década do século XX. Com a evolução da ciência, as várias formas de herança foram reconhecidas e classificadas inicialmente em dominante ou recessiva; autossômica, ligada ao sexo ou mitocondrial. (Korf; Sathienkijkanchai, 2009).

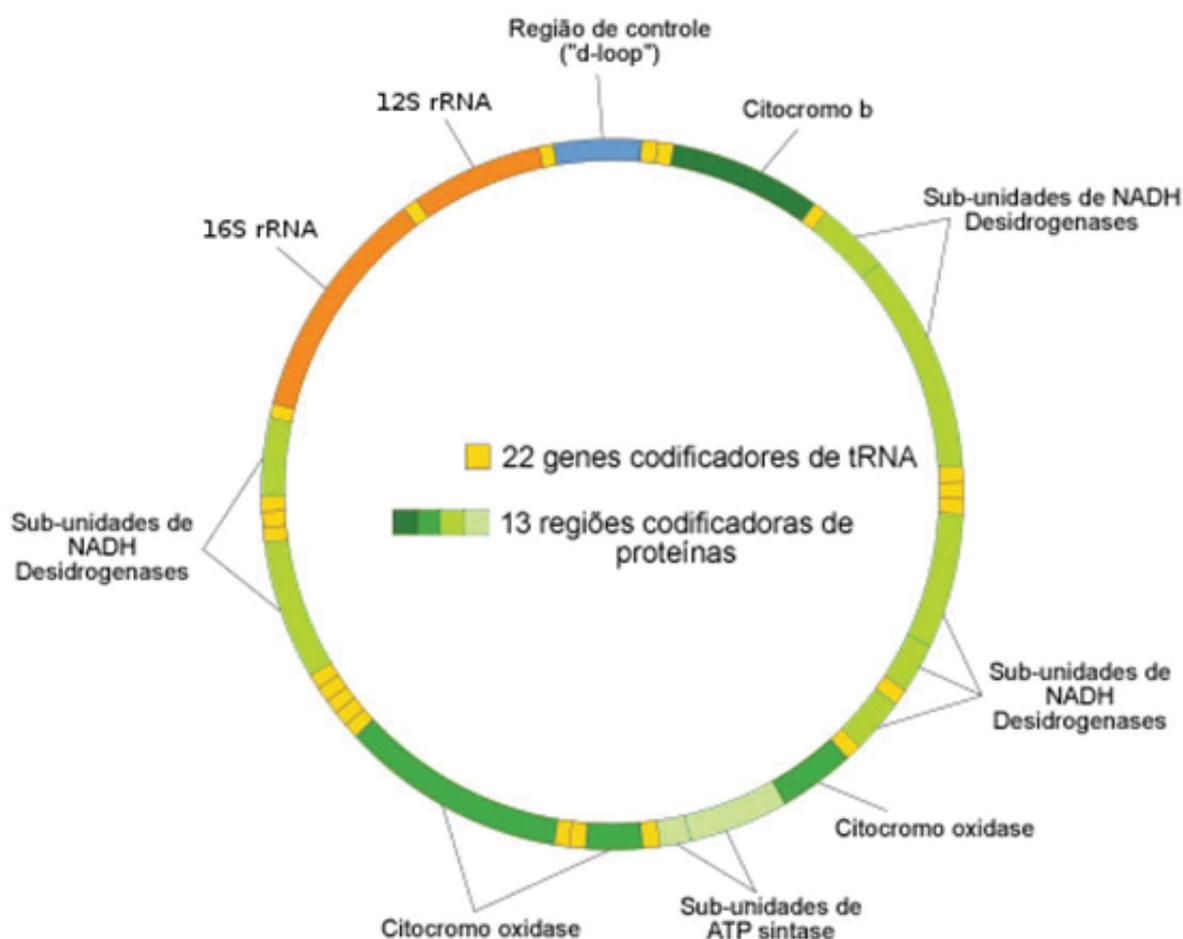
Contudo, a evolução da genética médica permitiu que se determinasse nas doenças um padrão de herança monogênico ou um padrão de herança poligênico multifatorial (herança complexa). O padrão complexo de hereditariedade (poligênico multifatorial), o mais relacionado ao glaucoma, envolve mais de um gene e possíveis fatores epigenéticos na determinação etiológica da doença. (Vasconcelos, 2007)

### **3.2) ESTRUTURA DO DNA MITOCONDRIAL**

A sequência completa do genoma mitocondrial (mt) humano foi determinada em 1981 por Anderson e colaboradores. Essa sequência foi reanalisada e revisada por Andrews e colaboradores em 1999, sendo modificada e denominada *Cambridge Reference Sequence* (CRS). O genoma mt é composto por 16.569 nucleotídeos e apresenta-se como uma dupla fita circular (Paneto, 2006).

Esse DNA mitocondrial de formato circular tem apenas 16,5 Kb em sua sequência, contendo 13 genes estruturais conhecidos, que codificam polipeptídeos componentes da cadeia respiratória mitocondrial (subunidades de enzimas da fosforilação oxidativa), dois tipos de RNA ribossômico e 22 RNAs transportadores. Contém ainda uma região não codificadora de aproximadamente 1.200 nucleotídeos, na posição “0” do genoma, conhecida como região controle, D-loop ou região hipervariável. A denominação de região controle refere-se ao fato desta região conter o sinal que controla a síntese de RNA e DNA. D-loop se refere à fase inicial de replicação, quando a nova fita recém sintetizada se desprende da fita molde formando uma “bolha” ou “loop” (Figura 3).

A sequência da região controle é chamada hipervariável porque acumula mutações pontuais aproximadamente dez vezes mais comuns do que o DNA nuclear (Budowle et al., 2003) e compreende três segmentos: HV1 (da posição 16024 a 16365), HV2 (da posição 73 a 340) e HV3 (da posição 438 a 574) (Lutz et al., 2000).



**Figura 3.** DNA mitocondrial humano. Regiões e respectivos genes codificadores, sendo 2 rRNA, 22 tRNA e 13 proteínas.

Fonte: Libro de los cromosomas. <http://www.armandobronca.com>

Cada mitocôndria contém várias cópias desse cromossomo circular. Durante o desenvolvimento do indivíduo, as moléculas de DNAm<sub>t</sub> se replicam independentemente umas das outras e são ditas não-recombinantes. Somando-se o fato dessa replicação possuir baixa fidelidade, existe a possibilidade de uma população de moléculas de DNAm<sub>t</sub>, encontradas em um indivíduo, serem diferentes, com variantes das mesmas replicando e segregando de forma independente, condição denominada heteroplasmia (Holland; Parsons, 1999).

Todavia, a determinação exata do padrão de herança é dificultada pela variabilidade da penetrância e expressividade da doença. Penetrância é um conceito que se refere à expressão de um genótipo mutante, normalmente aplicado aos caracteres dominantes em heterozigose. A penetrância de um alelo mutante pode variar de acordo com a porcentagem de indivíduos portadores que manifestem seu fenótipo correspondente. Expressividade corresponde à gravidade de uma moléstia associada a uma alteração genética (Thompson; Thompson, 2007).

### 3.3) GENÉTICA E GLAUCOMA

A possibilidade de uma predisposição genética para o glaucoma foi estudada pela primeira vez por Benedict em relato de ocorrência de glaucoma em duas irmãs gêmeas (Benedict, 1842).

Um mecanismo oligogênico, poligênico ou multifatorial é atualmente proposto para o GPAA. A influência genética exerce de fato um importante papel tanto na ocorrência quanto na morbidade do glaucoma primário de ângulo aberto. História de herança mendeliana simples é menos comum, apesar de 13 a 47% dos pacientes terem história familiar positiva e existir um aumento de sete a dez vezes de GPAA em parentes de primeiro grau de pacientes com GPAA (Quigley, 2011).

Um trabalho pioneiro e marco importante na genética do GPAA juvenil veio do estudo de Sheffield et al. (1993). Eles estudaram uma família de cinco gerações afetada por GPAA juvenil autossômico dominante utilizando a técnica de análise de ligação (*linkage analysis*). Examinaram 37 membros de uma linhagem e encontraram 22 afetados. Mais de 90 pequenos polimorfismos de repetições em *tandem* (um tipo de marcador de DNA) distribuídos por todo o genoma humano foram investigados antes que a ligação fosse detectada com marcadores de uma região do braço longo do cromossomo 1 (1q21-q31). Nesse trabalho, um mapeamento por recombinação permitiu que a região crítica fosse localizada entre os marcadores D1S191 e D1S194, região de 23 cM (Sheffield et al., 1993).

Porém, para facilitar a classificação dos genes associados com o glaucoma, a Organização Mundial do Genoma Humano convencionou utilizar a sigla “GLC”. Os números “1”, “2” e “3” representam, respectivamente, glaucoma aberto, fechado e congênito. As letras indicam a ordem de descobrimento dos genes. Portanto, *GLCIA* é exatamente o primeiro gene descoberto para glaucoma de ângulo aberto; *GLCIE* foi o quinto. O *locus GLC3A* representa o local do gene ou o próprio gene envolvido no desenvolvimento de glaucoma congênito que foi primeiramente descoberto (Brooks et al., 2006).

Dessa forma, o gene do GPAA no cromossomo 1q, estudado inicialmente por Sheffield et al. (1993), foi denominado *GLCIA*. Mais tarde, esse gene responsável pelo glaucoma localizado no braço longo do cromossomo 1 foi identificado por Stone e colaboradores (1997). Usando uma combinação de estudos refinados de mapeamento e análise de mutação, eles identificaram o gene como responsável pela produção da *trabecular meshwork induced glucocorticoid response protein* (TIGR).

TIGR é produzida por células da malha trabecular e corpo ciliar em resposta a glicocorticoides, com uma escala temporal semelhante à observada em glaucoma induzido por esteroide. Foi previamente proposto que a proteína TIGR pode causar pressão intraocular aumentada pela obstrução do fluxo do aquoso (Polansky, 1993).

Stone et al. (1997) relataram três mutações no gene TIGR: uma troca de tirosina por histidina no códon 430 e uma glicina por valina no códon 357; a terceira é uma mutação sem sentido glutamina por um códon de parada no resíduo do aminoácido 361. Essa mutação resultaria em um produto gênico truncado .

Até o presente momento, pelo menos 25 *loci* já foram relacionados com o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. Desses, 3 genes já foram identificados: *Myocilin*, *Optineurin* e *WDR36*, além do responsável pela produção de CYP1B1 (van Koolwijk et al., 2012).

### **3.4) *CYP1B1* (cytochrome P450 family 1 subfamily B polypeptide 1)**

Este gene foi inicialmente implicado nos casos de glaucoma congênito, porém mutações no mesmo também são relatadas em casos de GPAA. Além disso, evidências genéticas sugeriram que mutações isoladas podem causar GPAA pela forma de herança autossômica recessiva (Achary et al., 2006; Bayat, 2008).

Mutações neste gene foram também encontradas em Anomalia de Peters (Vincent et al., 2001), Síndrome de Axenfield Reiger (Chavarria et al., 2006) e em pacientes com GPAA. O envolvimento do *CYP1B1* no glaucoma foi extensivamente coberto em uma revisão por Vasiliou e Gonzalez (2008). Todavia, na maior parte, mutações no *CYP1B1* foram encontradas em heterozigose nos casos de GPAA. CYP1B1 pertence ao grupo de proteínas do citocromo P450 com funcionalidade diversa. Está envolvida no metabolismo das drogas, ácidos graxos e esteroides. CYP1B1 é uma enzima da membrana e tem um papel no desenvolvimento do ângulo iridocorneal do olho.

### **3.5) GENE MIOCILINA (*MYOC*)**

Miocilina foi o primeiro gene descoberto a estar ligado ao GPAA (Stone et al., 1997). Está localizado no cromossomo 1 e contém três éxons (Kubota et al., 1998). Mutações na miocilina são geralmente associadas com as formas de glaucoma juvenil ou do adulto jovem. Esta forma genética de glaucoma é tipicamente associada com alta pressão intraocular e

frequentemente requer intervenção cirúrgica para controlar a doença. Em populações adultas com GPAA, a prevalência de mutações na miocilina varia entre 3 a 5%, fazendo desta a forma mais comum de glaucoma hereditário atualmente conhecido. Entre os três éxons de miocilina a maior parte das mutações causadoras de doença foram encontradas no terceiro éxon, poucas no primeiro, mas nenhuma no segundo (Allingham et al., 2009).

A literatura publicada indica que as mutações na miocilina têm efeito patogênico por causa da inabilidade da proteína de se dobrar adequadamente, formando agregados no retículo endoplasmático (corpos de Russell) assim como no citoplasma (agressomos). Essa proteína desdobrada ou mal dobrada ativa uma via de apoptose independente de mitocôndria que finalmente leva a morte celular e colapso da malha trabecular, obstrução do fluxo do humor aquoso, hipertensão ocular e glaucoma (Zhou; Vollrath, 1999; Jacobson et al., 2001; Joe et al., 2003; Liu; Vollrath, 2004; Jia et al., 2009).

Superexpressão de um tipo selvagem de miocilina também pode estar envolvida na patogênese do glaucoma. Acredita-se que em caso de glaucoma induzido por esteroide, superexpressão de miocilina é um dos fatores desencadeadores de glaucoma. Assim, miocilina é também conhecida como *TIGR* (*trabecular meshwork inducible glucocorticoid response*). Conclui-se que mutações no gene *TIGR/MYOC* (do tipo ganho de função) acarretam alterações na estrutura quaternária e/ou na capacidade de polimerização da proteína codificada, impedindo sua secreção para o meio extracelular da malha trabecular. Tais aspectos desencadeariam um processo de estresse oxidativo no retículo endoplasmático rugoso que levaria à morte das células trabeculares e, conseqüentemente, a uma menor capacidade funcional da malha trabecular para o escoamento do humor aquoso (Mello et al. 2009).

### **3.6) GENES OPTINEURINA (*OPTN*) E *WD Repeat Domain 36* (*WDR36*)**

Outros dois genes identificados no desenvolvimento do glaucoma foram *OPTN* e *WDR36*. O primeiro codifica a proteína optineurina e seu locus foi identificado inicialmente por Sarfarazi et al. (1998) no braço curto do cromossomo 10 e está classificado como sua localização no locus *GLC1E*. O *WDR36* identificado por Monemi et al. (2005) está situado no locus de classificação *GLC1G*, senão vejamos:

Em 1998, Sarfarazi et al. relataram a ligação de um fenótipo de glaucoma de pressão normal em uma família britânica cujo gene causador estava localizado no locus (p15-14) do cromossomo 10 (*GLC1E*). Em 2002, o mesmo grupo relatou a caracterização do referido gene com identificação de variações de sequência no gene optineurina (OMIM # 602462) na

família *GLC1E* original assim como em outras oito famílias com GPN. Um total de 16,7% de 52 famílias no relatório foram detectadas com variações de *OPTN* causadoras de doença com um fator de risco atribuído adicional de 13,6% tanto em casos hereditários como esporádicos. Todas as famílias continham pelo menos um membro com GPN. *OPTN* abrange aproximadamente uma região genômica de 37 kb e contém 13 éxons que codificam um proteína de 577 aminoácidos.

*Splicing* alternativo do gene *OPTN* gera pelo menos três isoformas diferentes. É possível que um desequilíbrio na expressão dessas isoformas leve ao glaucoma. Optineurina foi localizada no complexo de Golgi e sob estímulos apoptóticos ela transloca para o núcleo, mediada pela GTPase rab8, um interagente da optineurin (De Marco et al., 2006).

Outro locus para o GPAA, designado *GLC1C*, foi identificado no cromossomo 5q22.3 usando análise de ligação em duas grandes famílias caucasianas (Monemi et al., 2005). Mais tarde, o gene associado com a doença foi caracterizado como *WDR 36* que é expresso em tecidos oculares e não oculares humanos. O gene abrange uma região genômica de aproximadamente 34,7 kb e contém 23 éxons, expressos predominantemente como dois transcritos (5,9 kb e 2,5 kb).

Monemi et al. (2005) identificaram quatro mutações no gene *WDR36* entre 17 indivíduos com GPAA, 11 com alta pressão e seis com pressão normal. As mutações estavam ausentes em pelo menos 200 controles com cromossomos normais. Expressões oculares específicas e mutações observadas foram consistentes com o papel do *WDR36* na etiologia tanto do glaucoma com alta pressão como do glaucoma de pressão normal. Este gene foi previamente relatado como unicamente envolvido na ativação de células T e altamente corregulado com interleucina-2.

Estudo recente por Skarie et al. (2008) dá uma ideia sobre a funcionalidade da proteína. Este estudo revela que a *WDR36* é uma proteína multifuncional. Ela é requisitada no processamento do RNA ribossomal e na manutenção da morfologia nucleolar adequada.

### **3.7) OUTROS GENES ASSOCIADOS AO GLAUCOMA**

Recentemente, um estudo amplo identificou seis SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) que podem agir como genes marcadores para GPAA (Nakano et al., 2009). Quatro marcadores rs547984, rs540782, rs693421, rs2499601 foram identificados próximos do gene *ZP4*, um perto do gene *PLXDC2* - rs7081455 e outro na região intrônica do gene

DKFZp762A217 - rs7961953. As interações entre diferentes SNPs nos genes tem sido também implicadas na patogênese do GPAA.

Aparte dos estudos de associação, estudos com expressão em *microarray* e estudos proteômicos realizados em diferentes tecidos e células (*e.g.* células e tecidos da malha trabecular, retina, nervo óptico, astrócitos, células ganglionares da retina, etc.) identificaram um grande número de genes diferentemente expressos. Apesar do papel desses genes no GPAA ser amplamente desconhecido, tamanho repertório de genes dá uma boa fonte para selecionar genes candidatos para a identificação do glaucoma em *loci* conhecidos ou selecionar genes possivelmente relacionados em estudos de associação caso-controle.

Os outros *loci* associados ao glaucoma estão dispostos no quadro 1.

**Quadro 1. Alguns locos relacionados com glaucoma.**

Locus	Localização Cromossomial	OMIM n°	Gene	Número de acesso	Referência
GLC1A(JOAG1)	1q 21-31	137750	Miocilina	000261	Sheffield et al. 1993
GLC1B	2cen-q31	606689	-	-	Stoilova et al. 1996
GLC1C	3q 21-24	601682	-	-	Wirtz et al. 1997
GLC1D	8p 23	602429	-	-	Trifan et al. 1998
GLC1E	10p 15-14	602432	Optineurina	021980	Sarfarazi et al. 1998
GLC1F	7q 35-q36	603383	-	-	Wirtz et al. 1999
GLC1G	5q 22.1	609887	WDR36	139281	Monemi et al. 2005
GLC1H	14q11-q13	611276	-	-	Suriyapperuma et al. 2007
GLC1I	15q11-13	609745	-	-	Allingham et al. 2005
GLC1J (JOAG2)	9q22	608695	-	-	Wiggs et al. 2004
GLC1K (JOAG3)	20p12	608696	-	-	Wiggs et al. 2004
GLC1L (JOAG4)	3p21-22	137750	-	-	Baird et al. 2005
GLC1M (JOAG5)	5q22.1-q32	610535	-	-	Pang et al. 2006
GLC1N (JOAG6)	15q22-q24	61274	-	-	Wang et al. 2006
-	19q12	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	17q25.1-17q25.3 -	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	14q11.1-14q11.2 -	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	14q21.1-q21.3	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	17p13	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	10p12.33-p12.1	-	-	-	Nemesure et al. 2003
-	2q33.1-q33.3	-	-	-	Nemesure et al. 2003
-	2p14	-	-	-	Wiggs et al. 2000
-	2p15-16	-	-	-	Lin et al. 2008
-	1p 32	-	-	-	Charlesworth et al. 2005
-	10q 22	-	-	-	Charlesworth et al. 2005

Fonte: Ray; Mookherjee, 2009.

### 3.8) DNA MITOCONDRIAL E GLAUCOMA

Dado o importante papel do genoma mitocondrial no metabolismo celular, vários estudos têm investigado a associação entre as linhagens de DNA e doenças multifatoriais e envelhecimento (De Benedictis et al., 1999; Ruiz-Pesini et al., 2000; Carrieri et al., 2001; Niemi et al., 2003; Mancuso et al., 2004; van der Walt et al., 2004).

Nesse sentido, Andrews et al. (2006) desenvolveram de forma pioneira um estudo para avaliar o papel dos haplogrupos mitocondriais no glaucoma primário de ângulo aberto. A análise do haplogrupo foi baseada na rede de trabalho filogenética para DNAm Europeu, como descrito por Finnila et al. (2001), para avaliar uma população do Nordeste da Inglaterra.

Como resultado, não houve diferença estatística significativa na distribuição dos haplogrupos entre pacientes de glaucoma primário de ângulo aberto e indivíduos saudáveis. Para o grupo de pacientes: 41,4% pertenciam ao haplogrupo H; 14,3% ao T; 12,1% ao J; 20% ao U; 0,7% ao K; 2,9% ao W; 2,1% ao I e 2,1% ao X. O restante (4,3%) estavam classificados em outros haplogrupos. Do grupo controle: 49,3% estavam no haplogrupo H; 17,3% no T; 6,7% no J; 13,3% no U; 5,3% no K; 1,3% nos haplogrupos W e I; 2,7% no X e a mesma porcentagem em outros. Os dados estão melhor ilustrados na Tabela 1.

**Tabela 1: Distribuição de haplogrupos em pacientes com GPAA e indivíduos saudáveis.**

Pacientes	Controles	p-Valor (teste de Fisher)
H 58 (41,4%)	37 (49,3%)	0,5226
T 20 (14,3%)	13 (17,3%)	0,6966
J 17 (12,1%)	5 (6,7%)	0,3449
U 28 (20,0%)	10 (13,3%)	0,3548
K 1 (0,7%)	4 (5,3%)	0,0571
W 4 (2,9%)	1 (1,3%)	0,6614
I 3 (2,1%)	1 (1,3%)	1,0000
V 0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000
X 3 (2,1%)	2 (2,7%)	1,0000
M 0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0000
Outros 6 (4,3%)	2 (2,7%)	0,7175
140	75	

Dois anos mais tarde, Abu-Amero e colaboradores (2008), publicaram também um estudo que relacionava o papel dos haplogrupos mitocondriais com o glaucoma, mas na população árabe. Um total de 107 pacientes com glaucoma (49 GPAA [Glaucoma Primário de Ângulo Aberto], 29 GPAF [Glaucoma Primário de Ângulo Fechado] e 29 GPE [Glaucoma Pseudoexfoliativo]) foram incluídos nesse estudo. Além destes 107 pacientes, o estudo de caso-controle contou com 552 controles saudáveis etnicamente combinados.

Para haplogrupos da Eurásia (H, HV, préHV, J, T, R, U, K, I, N, X e M) posições diagnósticas foram recompiladas de Richards et al (2000). Para haplogrupos africanos, L0, L1 e L3 de Chen et al. (2000) e para L2, L4 e L5 de Kivisild et al (2006). Finalmente, posições diagnósticas para préHV1 foram retiradas de Abu-Amero et al.(2007) e para M1 de Gonzalez et al (2007).

Como resultado, não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles para todos os haplogrupos testados. Entre os pacientes, 8,5% foram classificados como no haplogrupo H; 0,9% no I; 21% no J; 4% no K; 10,1% nos haplogrupos L (L0 ao L5); 6,6% nos haplogrupos M (M e M1); 7,4% no N; 17,9% no préHV1; 3,1% no R; 6,2% no T; 10,5% no U; 1,1% no W e 2,7% no X.

Para os controles, 6,5% foram classificados como no haplogrupo H; 0,9% no I; 20,6% no J; 3,7% no K; 16,9% nos haplogrupos L (L0 ao L5); 5,6% no M1; 7,4% no N; 29% no préHV1; nenhum no R; 3,7% no T; 9,4% no U; nenhum no W e 2,8% no X.

Apesar de não ter encontrado nesse trabalho (2008) nenhuma diferença estatística entre os haplogrupos testados que pudessem sugerir relação de causalidade para o glaucoma, em outro estudo, Abu-Amero e colaboradores (2011) avaliaram linhagens de DNA mitocondrial de origem africana em pacientes sauditas e concluíram pela maior susceptibilidade dessa população ao glaucoma primário de ângulo aberto.

A região hipervariável regulatória I (HVS-I) no DNAMt e regiões codantes foram sequenciadas, compreendendo os polimorfismos diagnósticos dos haplogrupos, em 176 pacientes de glaucoma primário de ângulo aberto e 186 controles saudáveis pareados (livres de glaucoma ao exame) de ascendência árabe. Foi realizado o agrupamento dos indivíduos em vários haplogrupos mitocondriais usando nomenclatura descrita para sequências africanas e da Eurásia (Abu-Amero et al, 2011).

Haplótipos de DNAMt africanos pertencentes aos haplogrupos L, excluindo L2, parecem conferir susceptibilidade ao GPAA enquanto o haplogrupo eurasiático N1 foi associado com risco reduzido de desenvolvimento de glaucoma na população da Arábia Saudita.

Concluiu-se, portanto, que indivíduos saudáveis com DNAm<sup>t</sup> de origem africana têm risco maior de desenvolver GPAA. Além disso, o haplogrupo N1 pode conferir um leve efeito protetor à doença.

Todavia, em estudo prévio, Abu-Amero et al. (2006) já haviam concluído que pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto apresentavam mais anormalidades mitocondriais, tanto qualitativa como quantitativamente. Vinte e sete trocas no DNA mitocondrial foram detectadas em pacientes com GPAA mas não em controles e 22 alterações em aminoácidos moderada ou altamente conservados foram previstas serem danosas para a estrutura e/ou função da proteína correspondente. Mais de 70% das trocas na sequência de DNAm<sup>t</sup> foram transversões. De forma estatisticamente significativa, pacientes com GPAA tinham mais transversões do que transições.

Além disso, a variação do conteúdo relativo de DNAm<sup>t</sup> foi maior em pacientes do que nos controles. O valor ideal da relação para distinguir os dois grupos foi de 0,76 como calculado pela curva ROC e 17 pacientes com GPAA tiveram conteúdo relativo de DNAm<sup>t</sup> maior nesse nível.

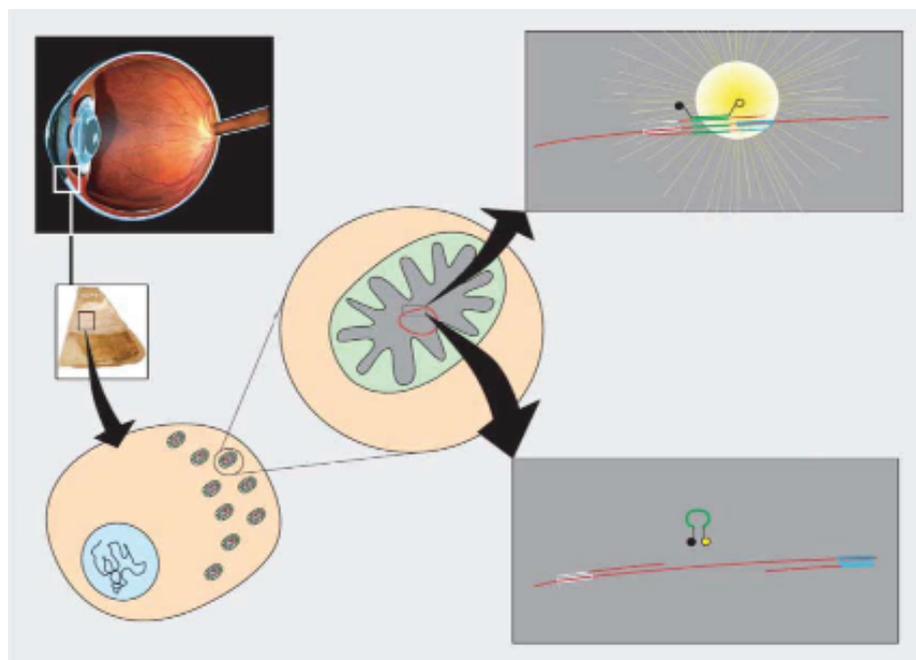
Outro resultado significativo nesse estudo foi com relação à atividade respiratória mitocondrial (ARM), que em controles foi significativamente maior do que em pacientes com GPAA. O valor ideal de ARM para distinguir os dois grupos foi 21,39 e 24 pacientes com GPAA tiveram níveis de ARM menores que isso.

Mais recentemente, um trabalho de Izzoti et al. (2010) avaliou o papel da disfunção mitocondrial nos trabeculados de pacientes glaucomatosos analisando frequência do DNAm<sup>t</sup><sup>4977</sup> em pacientes com GPAA *versus* controles. Esse aspecto foi analisado também na íris dos mesmos pacientes para avaliar a susceptibilidade do trabeculado ao estresse oxidativo comparado com outros tecidos da câmara anterior.

A quantificação da deleção DNAm<sup>t</sup><sup>4977</sup> e DNAm<sup>t</sup> total foi realizada por PCR em tempo real (QPCR) usando sondas fluorescentes (Figura 4).

Um nível marcadamente elevado de dano molecular foi detectado no DNAm<sup>t</sup> no trabeculado de pacientes com GPAA comparado a controles não afetados. Em particular, houve um aumento estatisticamente significativo de 5,32 vezes no nível de deleção DNAm<sup>t</sup><sup>4977</sup> no trabeculado dos pacientes com glaucoma comparado aos controles. Esses dados foram confirmados por eletroforese capilar, resultando um aumento de 1,7 vezes no nível de deleção DNAm<sup>t</sup><sup>4977</sup> no trabeculado de pacientes com glaucoma comparado aos controles. Mais tarde, os resultados foram validados realizando a mesma análise em DNAm<sup>t</sup> purificado de

mitocôndrias isoladas (*Mitochondrial Isolation Kit; Pierce, Rockford, Illinois*) coletadas do mesmo tecido.



**Figura 4.** Avaliação da deleção do par de base 4977 do DNA mitocondrial com QPCR.  
Fonte: Izzoti et al., 2010.

Outro estudo foi realizado para avaliar a influência da respiração celular e síntese de ATP no glaucoma primário de ângulo aberto, porém em outras células do organismo (Lee et al., 2012). Em estudo de coorte, linfoblastos de GPAA exibiram um defeito no complexo I da via de fosforilação oxidativa, levando à diminuição das taxas de respiração e produção de ATP. Estudos em Neuropatia Óptica Hereditária de Leber (NOHL) e outras doenças estabeleceram que a medida da fosforilação oxidativa do linfócito é um indicador confiável da disfunção sistêmica desta via.

Enquanto estes defeitos não impactam no crescimento do linfoblasto quando as células são forçadas a contar com o suprimento de ATP oxidativo, os autores sugeriram que, em presença de uma variedade de estressantes celulares como os vistos nos estágios iniciais de GPAA, estes defeitos podem levar a uma crise bioenergética nas células ganglionares da retina e um aumento na susceptibilidade à morte celular.

Mais recentemente, Lascaratos et al. (2012) compilaram ampla revisão sobre as influências genéticas na disfunção mitocondrial que levam ao glaucoma. Verificaram que dos 37 genes do DNAm humano, todos essenciais para a função mitocondrial normal (Figura 5), treze codificam enzimas que formam componentes vitais da via da fosforilação oxidativa (*oxphos*), essencial para a produção da maior parte do ATP celular (Chomyn et al., 2007).



envelhecimento e glaucoma. Em células pós-mitóticas não replicativas, incluindo os neurônios e retina, o DNAm em contraste com o DNA nuclear é continuamente replicado na medida em que as mitocôndrias vão se duplicando, aumentando a probabilidade de ocorrência de erros de replicação e mutações no DNAm. Assim, alterações no DNAm são consideradas relevantes para a teoria do envelhecimento mitocondrial (Druzhyna et al., 2008).

Além disso, a mitofagia (a destruição autofágica da mitocôndria) pode ser importante para a eliminação da mitocôndria disfuncional e DNAm mutado (Weber e Reichert, 2010); certas mutações no DNAm diminuem os sinais de reconhecimento para mitofagia e, assim, as acumulam com a idade (Lemasters, 2005).

Outrossim, dados emergentes sugerem que a taxa de erro herdado de DNAm polimerase gama pode ser responsável por várias mutações somáticas (Larsson, 2010). As mutações de DNAm relacionadas com a idade incluem deleções em larga escala e mutações pontuais, bem como modificação oxidativa com a formação de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

A severidade clínica do glaucoma pode assim estar relacionada com a proporção de DNAm mutante no tecido alvo, o tipo de mutações, o padrão de distribuição do DNAm e a energia demandada nas células ganglionares da retina. Esses parâmetros podem ser importantes na determinação do resultado patológico das mutações de DNAm em GPAA, especialmente no contexto de alta demanda de energia das células ganglionares, particularmente na região pré-laminar.

Outros grupos têm avaliado coortes de glaucoma para mutações mitocondriais implicadas em NOHL. Em um estudo envolvendo 551 pacientes japoneses com GPAA e 284 controles, 5 mutações associadas a NOHL foram identificadas no grupo glaucoma, enquanto nenhuma foi encontrada no grupo controle (Lascaratos et al, 2012).

Em trabalho posterior ao de Andrews et. al (2006), conseguiu-se constatar uma associação entre os haplogrupos H, T, J, e U de DNA mitocondrial tanto com glaucoma de tensão normal como com glaucoma de alta tensão (Yu-Wai-Man et al, 2010).

Além dessa constatação, alterações na atividade respiratória da mitocôndria, polimorfismo de um único nucleotídeo no DNA mitocondrial, defeitos na via da fosforilação oxidativa, entre outros, podem estar ligados ao desenvolvimento de glaucoma primário de ângulo aberto, conforme verificamos nos trabalhos de Abu-Amro et al. (2008), Izzoti et al. (2010), Lee et al. (2012) e Lascaratos et al. (2012).

No mesmo diapasão, um estudo denominado Disfunção Mitocondrial e Glaucoma, apontou robustas evidências para um papel importante da disfunção mitocondrial, inclusive relacionada à idade, na etiologia do glaucoma e de várias outras doenças neurodegenerativas,

como: esclerose amiotrófica lateral, Alzheimer e Parkinson. Como as duas principais funções da mitocôndria são geração de energia pela fosforilação oxidativa e regulação da morte celular por apoptose, a disfunção mitocondrial deixa as células ganglionares da retina susceptíveis ao dano glaucomatoso, reduzindo a energia disponível para os processos de reparo e predispondo as CGR (Células Ganglionares da Retina) à apoptose (Kong et al., 2009).

Todavia, em outra pesquisa, Abu-Amero e colaboradores (2012) compararam as frequências de haplogrupos de DNAmT em pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto de Gana com controles de mesma etnia. Os resultados indicaram não haver diferença estatisticamente significativa entre pacientes e controles para todos os grupos mitocondriais testados. Assim, pelo menos nesta parte de Gana, parece que haplogrupos de DNAmT não cumprem papel importante no desenvolvimento do glaucoma primário de ângulo aberto.

Mesmo assim, há crescentes evidências de que o glaucoma é uma neuropatia óptica mitocondrial, apesar de complexa quando comparada com as clássicas; como Neuropatia Óptica Hereditária de Leber e Atrofia Óptica Autossômica Dominante (AOD) [Yu-Wai-Man, 2012]. Lee et al. (2012) forneceram alguns dados interessantes que sustentam uma ligação causal entre disfunção mitocondrial e perda de CGR em glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA). O principal achado do estudo é uma taxa diminuída na síntese de adenosina trifosfato (ATP) dirigida por complexo I e na respiração celular em células derivadas de linhagens linfoblásticas de pacientes com GPAA.

Por razões que ainda não estão claras, as células ganglionares da retina são altamente sensíveis à disfunção mitocondrial comparadas a outras populações neuronais. Desvendar os fatores celulares que mediam essa vulnerabilidade preferencial será ponto crítico para identificar caminhos chaves da doença que conduzam à manipulação terapêutica (Yu-Wai-Man, 2012).

#### 4) CONSIDERAÇÕES

Verificou-se que o glaucoma primário de ângulo aberto é uma doença ocular crônica que acomete o nervo óptico e se mantém como uma das principais causas de cegueira no mundo, independentemente da população avaliada (Resnikoff et al., 2004).

Há muito suspeita-se do caráter familiar do glaucoma e até o presente momento, pelo menos 25 *loci* já foram relacionados com o Glaucoma Primário de Ângulo Aberto. Desses, 3 genes já foram identificados: *Myocilin* (Stone et al., 1997), *Optineurin* (Rezaie et al., 2002) e *WDR36* (Monemi et al., 2005). No total, 25 *loci* gênicos podem estar envolvidos com o desenvolvimento da doença (Ray K; Mookherjee S, 2009).

Pela maior incidência de hereditariedade materna do que paterna, suspeita-se que o DNA mitocondrial possa também estar relacionado com o glaucoma, já que este material genético é transmitido exclusivamente (ou pelo menos quase a sua totalidade) pela mãe (Andrews, 2006).

De fato, Yu-Wai-Man et al. (2010) conseguiram constatar uma associação entre os haplogrupos H, T, J, e U de DNA mitocondrial tanto com glaucoma de tensão normal como com glaucoma de alta tensão. Abu-Amero et al. (2011) compararam a incidência de glaucoma em haplogrupos mitocondriais de origem africana na população árabe, e encontraram maior susceptibilidade ao glaucoma primário de ângulo aberto em haplótipos mitocondriais pertencentes aos grupos L, com exceção de L2, enquanto o grupo eurasiático N1 esteve associado com risco reduzido de desenvolvimento de glaucoma.

Outras alterações mitocondriais, seja na estrutura genética ou na função respiratória, restaram também comprovadas no envolvimento com o glaucoma primário de ângulo aberto ou outra modalidade da doença.

Disfunções mitocondriais relacionadas à idade também estão implicadas na gênese do glaucoma e podem ser a chave da maior incidência da doença em pessoas mais idosas do que em jovens.

Podemos, portanto, inferir a partir dos trabalhos pesquisados que há alguma correlação de determinadas linhagens de DNA mitocondrial com maior perda de células ganglionares da retina, o que acaba levando ao desenvolvimento do glaucoma propriamente dito, sobretudo do glaucoma primário de ângulo aberto.

Ainda, que muito provavelmente a apoptose esteja relacionada ao mau funcionamento da cadeia respiratória, fornecedora de energia para a célula e formada por polipeptídeos codificados pela molécula de DNA mitocondrial.

Também poderíamos justificar a maior incidência de glaucoma primário de ângulo aberto quando a linhagem materna apresenta a doença, bem mais frequente do que a herança paterna. As alterações no DNA mitocondrial da mãe, supostamente carreadoras de genes com mutações predisponentes ao glaucoma, podem ser transmitidas aos descendentes; enquanto que as mesmas alterações no DNA mitocondrial paterno não serão herdadas pelos filhos.

Se extrapolarmos para a questão dos haplogrupos populacionais, podemos ainda explicar a maior incidência de glaucoma primário de ângulo aberto em indivíduos afrodescendentes a partir de haplótipos mitocondriais, uma vez que houve maior susceptibilidade ao glaucoma primário de ângulo aberto em haplótipos pertencentes aos grupos L, que são justamente os de origem africana.

Certamente, no futuro, essas pesquisas permitirão elucidar melhor a gênese do glaucoma e desenvolver tratamentos mais eficazes, com uma abordagem genética, e não apenas instilando gotas no olho com o objetivo de abaixar a pressão intraocular. Isso sem dúvida salvará a visão de milhões de pessoas em todo o mundo.

## CAPÍTULO II

# Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e DNA mitocondrial: uma análise da produção científica

## 1) INTRODUÇÃO

Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) é uma neuropatia óptica crônica, progressiva, caracterizada por alterações típicas do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina, com repercussões características no campo visual (Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2009).

Estudos já foram conduzidos no sentido de pesquisar a relação do DNA mitocondrial (DNAMt) com o GPAA. Alguns conseguiram correlacionar estatisticamente alterações ou polimorfismos no DNAMt e a ocorrência do glaucoma. Abu-Amero et al. (2011), por exemplo, comprovaram a maior incidência de glaucoma em haplogrupos mitocondriais de origem africana na população árabe. Um outro estudo foi realizado para avaliar a influência da respiração celular e síntese de ATP no glaucoma primário de ângulo aberto (Lee et al., 2012).

Cienciometria é, originalmente, a tradução do título da clássica monografia de Nalimov, *Naukometriy*, do ano de 1969, que não era muito conhecida pelos acadêmicos ocidentais, mesmo após a sua tradução para o inglês. Sem acesso à internet e com distribuição limitada, era raramente citada. Entretanto, o termo se tornou mais conhecido quando a revista *Scientometrics* surgiu em 1978, na Hungria (Garfield, 2007).

As primeiras definições, por Mikhilov et al. (apud Spinak, 1996) consideravam a cienciometria como “a medição do processo informático”, onde o termo “informático” significava “a disciplina do conhecimento que estuda a estrutura e as propriedades da informação científica e as leis do processo de comunicação” (Vanti, 2011).

Tague-Sutcliffe (1992) definiu a cienciometria como o “estudo dos aspectos quantitativos da ciência enquanto uma disciplina ou atividade econômica” e bibliometria como “o estudo dos aspectos quantitativos da produção, disseminação e uso da informação registrada. (Mooghali et al., 2011).

A cienciometria e a bibliometria concentram-se nas seguintes áreas (Leydesdorff; Milojević, 2012):

- aspectos estatísticos da linguagem e frequência de citação de frases, tanto em textos (linguagem natural), como em índices impressos e em formato eletrônico;
- características da relação autor-produtividade medidas por meio do número de artigos ou outros meios; grau de colaboração;
- características das publicações, sobretudo a distribuição em revistas de artigos relativos a uma disciplina;

- análise de citação: distribuição entre autores, artigos, instituições, revistas, países; uso em avaliação; mapa de disciplinas baseado na co-citação;
- 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; crescimento simultâneo de novos conceitos;
- definição e medida da informação;
- tipos e características dos níveis de desempenho da recuperação.

Segundo Macias-Chapula (1998), as abordagens informétricas, bibliométricas e cienciométricas, pelas quais a ciência pode ser retratada através dos resultados que alcançam, são baseadas na noção de que a essência da pesquisa científica é a produção de conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento. A ideia de avaliar a literatura remonta ao começo do século. Entretanto, a criação do *Science Citation Index (SCI)* em 1963 abriu caminho para todos os que buscavam medir a ciência usando métodos quantitativos e objetivos (Vanti, 2011).

Cada vez mais, a informetria e a cienciométrica têm sido orientadas para a política científica. Em meio século, essas disciplinas conquistaram seu lugar como instrumentos para medir a ciência tanto nos países industrializados do Ocidente, como no Leste Europeu e em países em desenvolvimento, como a Índia. A Holanda e o Reino Unido foram os primeiros a publicar estudos regulares sobre ciência usando indicadores informétricos e cienciométricos (Garfield, 2007).

Os indicadores mais conhecidos e de importância no cenário nacional e/ou internacional são os seguintes: número de trabalhos, número de citações, coautoria, número de patentes e de citações de patentes, mapas dos campos científicos e dos países (Macias-Chapula, 1998).

Número de trabalhos – Reflete os produtos da ciência, medidos pela contagem dos trabalhos e pelo tipo de documentos (livros, artigos, publicações científicas, relatórios etc.). A dinâmica da pesquisa em um determinado país pode ser monitorada e sua tendência traçada ao longo do tempo.

Número de citações – Reflete o impacto dos artigos ou assuntos citados.

Coautoria – Reflete o grau de colaboração na ciência em nível nacional e internacional. O crescimento ou o declínio da pesquisa cooperativa podem ser medidos.

Número de patentes – Reflete as tendências das mudanças técnicas ao longo do tempo e avalia os resultados dos recursos investidos em atividades de P&D (Pesquisa e Desenvolvimento). Esses indicadores determinam o grau aproximado da inovação tecnológica de um país.

Número de citações de patentes – Mede o impacto da tecnologia.

Mapas dos campos científicos e dos países – Auxiliam a localizar as posições relativas de diferentes países na cooperação científica global.

As técnicas informétricas e cienciométricas têm sido aplicadas para conduzir análises nacionais e internacionais da literatura científica. Alguns estudos têm examinado o quanto dessa literatura é a contribuição de vários países em um certo período ou têm sistematizado dados para mostrar o quanto diferentes países são citados (Hou et al., 2008).

## **2) OBJETIVOS**

### **Objetivos Gerais**

Avaliar, quantificar e qualificar o volume de conhecimento científico que relaciona polimorfismos no DNA mitocondrial com o desenvolvimento do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, com base na cienciometria.

### **Objetivos Específicos do Capítulo II**

Quantificar o volume de trabalhos publicados sobre a relação do DNA mitocondrial com o desenvolvimento de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e medir a evolução do conhecimento na área.

Averiguar a tendência temporal dos estudos genéticos correlacionados com o glaucoma e o DNA mitocondrial.

Avaliar quais são as principais instituições e verificar a contribuição dos autores que mais produziram publicações sobre o assunto, bem como listar os principais veículos (revistas, jornais, periódicos, atas, etc.) que as publicaram.

Avaliar o fator de impacto das revistas e as principais áreas estudadas.

Comparar os países que mais fizeram trabalhos sobre o tema e inferir em quais regiões do globo o conhecimento mais avança na área, para a busca do conhecimento.

### 3) METODOLOGIA

Toda a pesquisa bibliográfica de trabalhos envolvendo DNA mitocondrial e Glaucoma Primário de Ângulo Aberto foi realizada por meio da base de dados do sítio *Scopus*, em agosto de 2012.

*Scopus* é hoje a maior fonte de literatura técnica e científica revisada por pares e indexada, que pertence à Editora Elsevier. Trata-se de uma base de dados com várias ferramentas de busca que permitem uma visão ampla de tudo que está sendo publicado cientificamente sobre um tema, onde pesquisadores têm uma quantidade de informações suficientes para basear seus projetos, desde a pesquisa básica, aplicada e até mesmo a inovação tecnológica. Através dos mecanismos de busca, pode-se encontrar as informações publicadas por uma determinada instituição ou um determinado autor. Ainda, entender em qual país se publica mais sobre um determinado tema, em quais áreas esse tema tem mais informações publicadas, além de muitos outros benefícios. São mais de 46 milhões de registros, 70% com resumos, e aproximadamente 19.500 títulos vindos de mais de 5.000 editoras em todo o mundo.

Foi feito o levantamento a partir das palavras-chaves “Mitochondrial DNA” e “Glaucoma” em todos os campos para: revistas, jornais, livros e demais fontes, compreendendo trabalhos publicados em toda a história até a data da pesquisa. Foram utilizados apenas os trabalhos listados na pesquisa com “and” entre as palavras; descartando aqueles com “or”, vez que grande quantidade de artigos com temas que fogem a esse escopo apareceram.

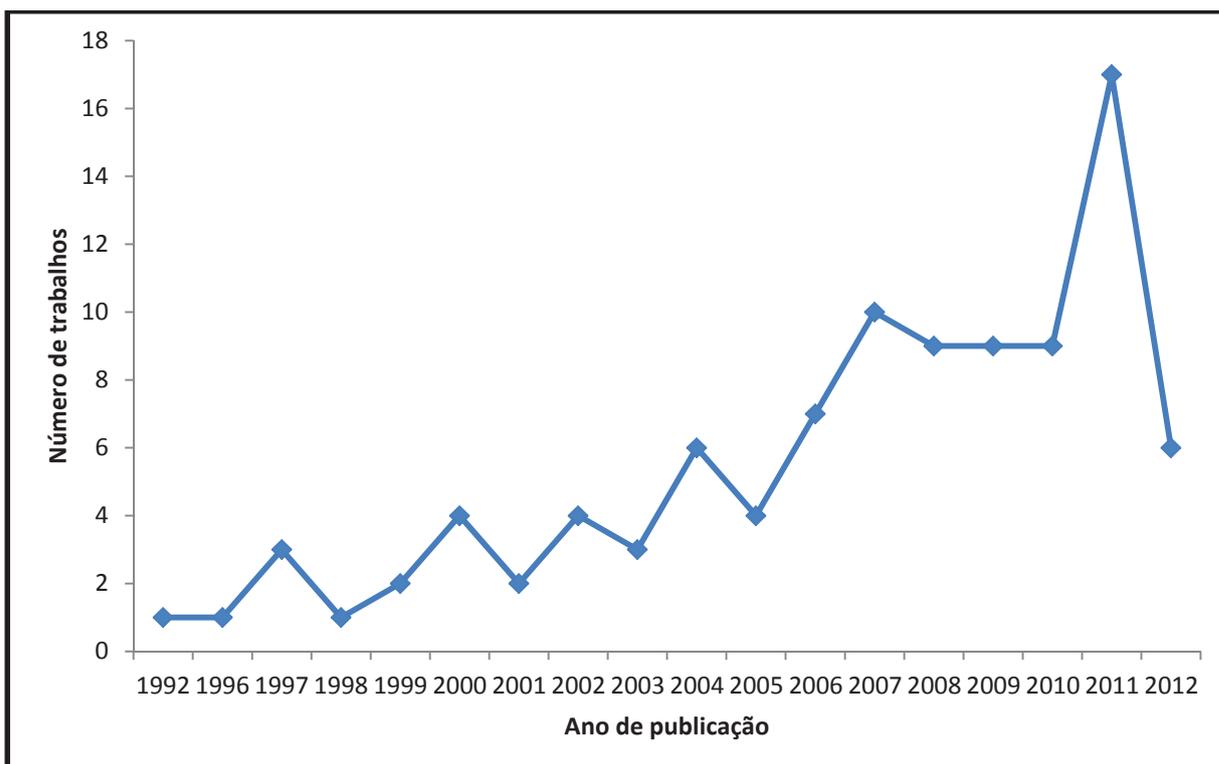
Foram selecionadas as publicações que apresentaram as seguintes informações: (i) ano de publicação do artigo; (ii) nome dos autores do trabalho; (iii) tipo de documento publicado (artigo, revisão, paper, pesquisa experimental); (iv) área do conhecimento em que se enquadra; (v) nome do veículo onde foi publicado; (vi) palavras-chaves; (vii) instituição à qual estão filiados os autores e (viii) países onde foram realizados os estudos.

Em seguida, os dados dos trabalhos foram tabulados e organizados em uma planilha de Excel de acordo com cada variável da pesquisa, conforme já mencionado. A partir de então, foram montadas as tabelas separadamente com a estatística descritiva do estudo.

O fator de impacto (FI) das publicações utilizado nas análises foi obtido, em agosto de 2012, a partir do *SCI Journal Impact Factor* para o ano de 2011. O FI de um periódico é definido como a razão entre o número de citações feitas no corrente ano e o número de artigos publicados neste periódico nos últimos dois anos (SCI, 2012).

#### 4) RESULTADOS

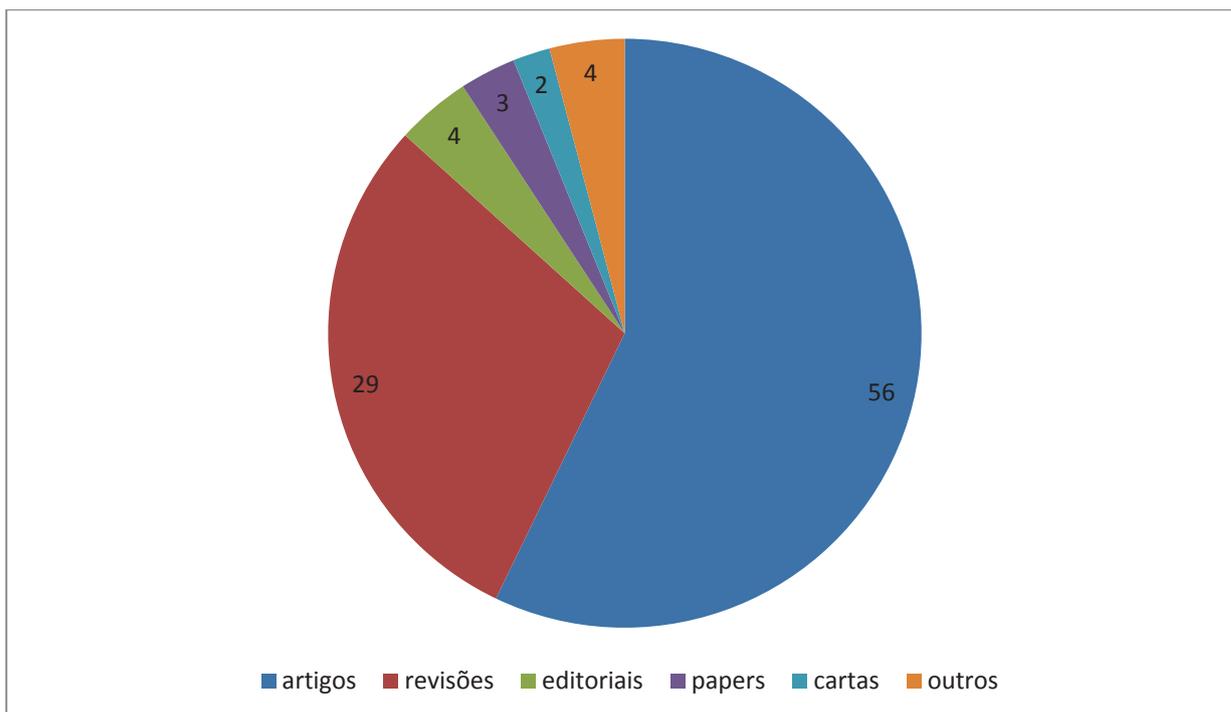
De acordo com o levantamento realizado através da biblioteca *Scopus*, em seu sítio na internet, foram encontrados 98 trabalhos que associaram o Glaucoma com DNA mitocondrial. A primeira publicação obtida da pesquisa foi de 1992, porém a maior parte dos trabalhos surgiram a partir do novo milênio (Figura 6).



**Figura 6.** Número de trabalhos envolvendo DNA mitocondrial e glaucoma por ano de publicação, de 1992 a agosto de 2012.

Dos 98 trabalhos envolvidos nesse levantamento que correlacionaram Glaucoma e DNA mitocondrial, 56 foram artigos de pesquisa, 29 foram revisões bibliográficas, 4 editoriais, 3 papers, 2 cartas e 4 de modalidades diversas.

Na Tabela 2, constam-se os nomes dos principais autores que publicaram pelo menos 3 trabalhos sobre o tema, sendo que Abu-Amero foi quem mais publicou com 9 trabalhos até agora. Tabela com os nomes de todos os autores se encontra em Apêndice.



**Figura 7:** Tipos de publicações envolvendo DNA mitocondrial e Glaucoma em números absolutos de 1992 até agosto de 2012.

**Tabela 2:** Autores que publicaram sobre o assunto DNA mitocondrial e glaucoma com os respectivos números de trabalhos.

Autor	Número de publicações	Autor	Número de publicações
Abu-Amero, KK	9	Osman, EA	3
Bosley, TM	6	Griffiths, PG	3
Crowston, JG	6	Chrysostomou, V	3
Flammer, J	5	Larruga, JM	3
Trounce, IA	5	Longobardi, M	3
Izzotti, A	4	Gonzalez, AM	3
Morales, J	4	Al-Obeidan, SA	3
Sacca, SC	4	Cartiglia, C	3
Ju, WK	3	Mackey, DA	3
Cabrera, VM	3	Osborne, NN	3

As áreas do conhecimento em que mais se enquadram os trabalhos, com mais de 3 publicações, são: Medicina (80); Neurociência (24); Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (12); Agricultura e Ciências Biológicas (4); Farmacologia, Toxicologia e Farmácia (4); Imunologia e Microbiologia (3) (Tabela 3).

**Tabela 3:** Áreas do conhecimento em que se enquadram a maior parte dos estudos sobre glaucoma e DNAMt

Área	Número de publicações	Área	Número de publicações
Medicina	80	Agricultura e Ciências Biológicas	4
Neurociência	24	Farmacologia, Toxicologia e Farmácia	4
Bioquímica, Genética e Biologia Molecular	12	Imunologia e Microbiologia	3

No levantamento das revistas, jornais e demais veículos onde foram publicados os trabalhos, encontramos um número total de 55 diferentes veículos de publicação científica. A *Molecular Vision* aparece com 12 trabalhos; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, com 10; *Archives of Ophthalmology*, com 5; e *British Journal of Ophthalmology*, *Experimental Eye Research* e *Journal of Glaucoma* com 3 publicações cada (Tabela 4). Tabela com a lista completa das publicações se encontra em Apêndices.

**Tabela 4:** Jornais, revistas, periódicos e outras publicações que tiveram trabalhos relacionados com glaucoma e DNA mitocondrial.

Revista, Jornal, outro veículo	Número	Revista, Jornal, outro veículo	Número
Molecular Vision	12	Experimental Eye Research	3
Investigative Ophthalmology and Visual Science	10	Journal of Glaucoma	3
Archives of Ophthalmology	5	Progress in Retinal and Eye Research	3
British Journal of Ophthalmology	3		

O Fator de Impacto obtido para os sete periódicos que mais apresentaram publicações foram os seguintes: *Molecular Vision* 2,205; *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 3,597; *Archives of Ophthalmology* 3,711; *British Journal of Ophthalmology* 2,902; *Experimental Eye Research* 3,259; *Journal of Glaucoma* 1,776; *Progress in Retinal and Eye Research* 9,455 (Tabela 5).

**Tabela 5:** Fator de impacto dos periódicos mais citados

Revista, Jornal, outro veículo	Número	Revista, Jornal, outro veículo	Número
Molecular Vision	2,205	Experimental Eye Research	3,259
Investigative Ophthalmology and Visual Science	3,597	Journal of Glaucoma	1,776
Archives of Ophthalmology	3,711	Progress in Retinal and Eye Research	9,455
British Journal of Ophthalmology	2,902		

As dez palavras-chave mais citadas estão listadas a seguir com o número de vezes que apareceram entre parênteses: *Human* (152); *Mitochondrial DNA* (95); *Glaucoma* (57); *Controlled study* (35); *Female* (33); *Nonhuman* (33); *Male* (32); *Mitochondria* (32); *Review* (29); *Gene mutation* (28); *Mitochondrion* (27); *Open angle glaucoma* (27); *Adult* (26); *Apoptosis* (26); *Animals* (25); *Disorders of mitochondrial functions* (25); *Leber hereditary optic neuropathy* (25) (Tabela 6).

**Tabela 6:** Palavras-chave mais citadas nos trabalhos sobre Glaucoma e DNA mitocondrial

Palavra-chave	Número de publicações	Palavra-chave	Número de publicações
Human	152	Nonhuman	33
Mitochondrial DNA	95	Male	32
Glaucoma	57	Mitochondria	32
Controlled study	35	Review	29
Female	33	Gene mutation	28

A maior parte dos estudos publicados está filiada a uma Universidade ou a um hospital centro de pesquisa. A Universidade de Melbourne foi que mais produziu, com 9 trabalhos, seguida da Universidade da Florida, com 6. A relação das nove instituições onde se produziram esses trabalhos, com pelo menos quatro publicações está listada, a seguir, com a respectiva quantidade (Tabela 7). Tabela com as demais Instituições citadas se encontra em Apêndices.

**Tabela 7:** Centros de Pesquisa e Universidades que mais publicaram sobre DNA mitocondrial e glaucoma.

Instituição	número	Instituição	número
<i>University of Melbourne</i>	9	<i>Nuffield Department of Clinical Medicine</i>	4
<i>University of Florida</i>	6	<i>King Faisal Specialist Hospital and Research Centre</i>	4
<i>Cooper University Hospital</i>	5	<i>King Khaled Eye Specialist Hospital</i>	4
<i>King Saud University Medical College</i>	5	<i>Università degli Studi di Genova</i>	4
<i>Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino</i>	4		

Considerando-se o número total de trabalhos e os países que publicaram, verificamos que países de língua inglesa ocupam as 3 primeiras colocações no ranking, com os Estados Unidos em primeiro lugar, seguido de Reino Unido e Austrália. Os estadunidenses publicaram

36 trabalhos sobre Glaucoma e DNA mitocondrial no período considerado, enquanto britânicos e australianos tiveram 15 e 10 publicações, respectivamente (Tabela 8).

**Tabela 8:** Países onde foram realizados os estudos sobre DNA mitocondrial e glaucoma.

<b>País</b>	<b>Número</b>	<b>País</b>	<b>Número</b>
Estados Unidos	36	Áustrália	10
Reino Unido	15	Arábia Saudita	10

Finalmente com relação ao idioma de publicação original, tivemos 93 trabalhos escritos em inglês, três em japonês, um em chinês e um em holandês (Tabela 9).

**Tabela 9:** Idiomas em que os trabalhos foram publicados.

<b>Idioma</b>	<b>Número</b>	<b>Idioma</b>	<b>Número</b>
Inglês	93	Chinês	1
Japonês	3	Holandês	1

## 5) DISCUSSÃO

Verificou-se, do ponto de vista cienciométrico, o crescente número de trabalhos publicados sobre Glaucoma e DNA mitocondrial. Isso demonstra a importância do tema, mas ainda assim com produção tímida, não passando de 17 trabalhos no ano de 2011, que foi o ano com maior número de publicações até agora, considerando que para 2012 só foram computados os trabalhos até o início de agosto.

De qualquer forma, esse aumento no número de publicações indica que a cada ano mais pesquisadores estão se interessando nessa área da Ciência. Provavelmente devido a um maior interesse no assunto e a um ambiente de competição intensa na pesquisa moderna (Smith, 2012), a tendência é de aumento no número de trabalhos.

Dos trabalhos publicados, a maioria foi de artigos e revisões bibliográficas, 56 e 29 respectivamente. Verificamos, portanto, que ainda somam-se poucos trabalhos experimentais sobre o assunto e praticamente nada de ensaio clínico. Os experimentos têm se limitado a relatos, estudos de coorte e caso-controle; como nos próprios estudos de Abu-Amero et al (2006, 2008, 2011) e Andrews (2006), que pesquisaram a relação dos haplogrupos mitocondriais com o GPAA.

Dentre as publicações, o trabalho de Andrews e colaboradores (2006) foi pioneiro na avaliação dos haplogrupos mitocondriais em pacientes com glaucoma. Trabalhos sucessivos de Abu-Amero e colaboradores diversos deram sequência a essa investigação sobre haplogrupos do DNAm, culminando com o último realizado em Gana (2012). Houve enorme esforço desses autores em pesquisar essa relação, mas ainda os resultados variam muito dependendo da região e população estudada. Certamente, os estudos ainda são poucos e mais autores deveriam ser encorajados a realizá-los em outras áreas do globo.

A área do conhecimento que mais engloba esses estudos é a Medicina, sobretudo em função das publicações em revistas específicas da oftalmologia. Existe um intercâmbio cada vez maior entre a Medicina e a Genética e dentro da clínica e da cirurgia oftalmológica, há um enorme investimento em genética na expectativa de que esses estudos possam contribuir significativamente para o desenvolvimento de novos recursos terapêuticos. Não há, portanto, a menor dúvida da importância desse tipo de pesquisa tanto para a área da genética quanto para a oftalmologia.

O Fator de Impacto é importante para quantificar o valor de um periódico como referência e tem se tornado um dos produtos bibliométricos mais populares (Glänzel; Moed,

2002). O cálculo é feito a partir de citações que um artigo do periódico tem em um determinado período, com um intervalo de dois anos, escolhido por Garfield e colaboradores ao observar que um quarto de todas as citações recebidas no ano corrente eram de materiais com 2 a 3 anos de publicação (Garfield, 2007). Os resultados são calculados para três casas decimais no sentido de evitar que muitos títulos recebam exatamente o mesmo *score* (Garfield, 2006).

Todavia, algumas limitações devem ser observadas. Por exemplo, quanto mais cedo um *paper* de alta qualidade é publicado no ano corrente, mais citações ele receberá (Falagas; Alexiou, 2008). Outra situação é o caso de editores motivarem ostensivamente os autores a citar artigos de suas próprias revistas, o que resulta em um Fator de Impacto mais alto às custas da alta taxa de auto-citação (Groesser, 2012). Levando em conta esses vieses, verificamos a enorme variância do Fator de Impacto para as publicações encontradas nos resultados.

Outrossim, apenas a análise quantitativa da produção científica não é suficiente para determinar a qualidade e a relevância das atividades científicas realizadas por instituições de pesquisa (Tess et al., 2009). Muito embora, ocorre que o Fator de Impacto acaba influenciando nas decisões importantes, tanto na Academia quanto nas Instituições de Pesquisa, como contratação e decisões baseadas em meritocracia, com base nas publicações em revistas de alto impacto (Groesser, 2012).

O volume de produção científica de um país é um indicador de extrema importância pois o patrimônio científico e tecnológico de uma nação (ou ecossistema de inovação) pode ser considerado como um sistema econômico que necessita de injeção de recursos como mão-de-obra e capital para produzir resultados como empregos e exportações, que contribuem para a prosperidade nacional (Shelton, 2008).

Dentre as instituições que produziram mais de três trabalhos envolvendo Glaucoma e DNA mitocondrial a maior parte se concentra em países mais ricos, onde melhor se investe na ciência e tecnologia. Seguidos de outros países desenvolvidos, com exceção da Arábia Saudita que teve 10 trabalhos publicados, graças à contribuição de Abu-Amro e colaboradores, verificamos poucos países em desenvolvimento figurando entre os principais produtores da ciência em questão. Entre estes, podemos destacar o *Shafallah Medical Genetics Center*, no Catar, com 3 publicações.

Os demais países que seguem na lista são na maior parte de nações desenvolvidas, demonstrando que provável maior investimento em ciência e pesquisa acabou traduzindo em mais publicações e mais avanços na área. No Brasil, ainda não temos publicações de trabalhos

e pesquisas que tratem da influência do DNA mitocondrial no glaucoma primário de ângulo aberto ou mesmo nos outros tipos de glaucoma.

É evidente a preponderância das instituições de língua inglesa, bem como das publicações em inglês, demonstrando uma nítida dominância do idioma, o que acaba colocando em vantagem os nativos e fluentes na língua. A observância a convenções editoriais internacionais e o uso da língua inglesa para comunicar os achados contribuem para que o artigo apareça em revistas internacionais com FI mais alto e se torne mais visível para a comunidade científica mundial (Luchs, 2012).

## 6) CONCLUSÃO

Na pesquisa feita a partir do sítio *Scopus*, foram listados 98 trabalhos até agosto de 2012 que pesquisaram Glaucoma Primário de Ângulo Aberto e DNA mitocondrial. Observou-se que há uma crescente no número de artigos ao longo dos últimos anos, sobretudo a partir do novo milênio, o que evidencia uma tendência. Nota-se um aumento de pesquisas que avaliam a incidência de glaucoma entre haplogrupos mitocondriais, as alterações na atividade respiratória da mitocôndria, os polimorfismos de um único nucleotídeo no DNA mitocondrial e defeitos na via da fosforilação oxidativa.

Verificou-se que a produção de conhecimento na área está concentrada em poucos países, já que apenas 30 apresentaram publicações; limitada a poucos estudos e com seleto grupo de pesquisadores na liderança. Que os países que mais produzem são os de língua inglesa, especialmente Estados Unidos, Reino Unido e Austrália, além de Nova Zelândia com alguns trabalhos. Esses trabalhos foram desenvolvidos principalmente nas seguintes instituições: Universidade de Melbourne, Universidade da Flórida e Hospital da Universidade de Cooper. Mas destacamos a importância de estudos em dois países de origem árabe; quais sejam, Arábia Saudita, com os trabalhos de Abu-Amero e colaboradores, e Catar, com as pesquisas no *Shafallah Medical Genetics Center*. No Brasil, nada ainda foi produzido para avaliar o DNA mitocondrial e a sua relação com o desenvolvimento de glaucoma especificamente na nossa população.

Esses estudos foram publicados em revistas altamente conceituadas na comunidade científica, sobretudo para oftalmologia, e com distintos Fatores de Impacto calculados para o ano de 2011, que variaram de 1,776 a 9,455 nas principais revistas: *Molecular Vision*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *Archives of Ophthalmology*, *British Journal of Ophthalmology*, *Experimental Eye Research*, *Journal of Glaucoma* e *Progress in Retinal and Eye Research*.

Ainda, com relação aos estudos, constatou-se que a maior parte é desenvolvida em humanos e tem a Medicina como área do conhecimento mais envolvida, o que demonstra a translacionalidade dos mesmos. É, portanto, inequívoca a importância dessas pesquisas para elucidar melhor a gênese do glaucoma e desenvolver tratamentos mais eficazes, com uma abordagem genética, e não apenas instilando gotas no olho com o objetivo de abaixar a pressão intraocular ou criando válvulas cirúrgicas para a drenagem do humor aquoso. Isso

sem dúvida salvará a visão de milhões de pessoas em todo o mundo e diminuirá o impacto socioeconômico da doença.

## REFERÊNCIAS

- Abu-Amero KK, Gonzalez AM, Larruga JM, Bosley TM, Cabrera VM. Eurasian and African mitochondrial DNA influences in the Saudi Arabian population. *BMC Evol Biol.* 2007;7:32.
- Abu-Amero KK, Gonzalez AM, Osman EA, Larruga JM, Cabrera VM, Al-Obeidan SA. Mitochondrial DNA lineages of African origin confer susceptibility to primary open-angle glaucoma in Saudi patients. *Molecular Vision.* 2011; 17:1498-1472.
- Abu-Amero KK, Morales J e Bosley TM. Mitochondrial Abnormalities in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Jun 2006; 47(6):2533-2541.
- Abu-Amero KK, Morales J, Bosley TM, Mohamed GH, Cabrera VM. The role of mitochondrial haplogroups in glaucoma: a study in an Arab population. *Molecular Vision: Biology and Genetics in Vision Research.* 2008; 14: 518–522.
- Achary MS, Reddy AB, Chakrabarti S, Panicker SG, Mandal AK, Ahmed N, Achary MS, Reddy AB, Chakrabarti S, Panicker SG, Mandal AK, Ahmed N. Disease-causing mutations in proteins: structural analysis of the CYP1B1 mutations causing primary congenital glaucoma in humans. *Biophys. J.* 2006; 91:4329– 4339.
- Allingham RR, Liu Y, Rhee DJ. The genetics of primary open-angle glaucoma: a review. *Exp. Eye. Res.* 2009; 88:837–844.
- Anderson DR. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003 Apr;14(2):86-90.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin, J., Eperon, I.C., Nierlich, D.P., Roe, B.A., Sanger, F., Schreier PH, Smith AJH, Staden R, Young IG. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.* 1981; 290: 457–465.
- Andrews R, Ressiniotis T, Turnbull DM, Birch M, Keers S, Chinnery PF, Griffiths PG. The role of mitochondrial haplogroups in primary open angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90, 488–490.
- Andrews RM, Kubacka I, Chinnery PF, Lightowers RN, Turnbull, DM, Howell N. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nat. Genet.* 1999; 23:147.
- Bayat B, Yazdani S, Alavi A, Chiani M, Chitsazian F, Tusi BK, Suri F, Narooie- Nejhadi M, Sanati MH, Elahi E. Contributions of MYOC and CYP1B1 mutations to JOAG. *Mol. Vis.* 2008; 14:508–517.
- Benedict TWG. *Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde.* Breslau: L Freunde, 1842:123–32.
- Brooks BP, Richards JE, Lichter PR. Heredity and Glaucoma. In: Tasman W. *Duanes's Ophthalmology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Budowle B, Allard MW, Wilson MR, Chakraborty R. Forensics and mitochondrial DNA: Applications, Debates, and Foundations. *Annu. Rev. Genom. Human. Genet.* 2003; 4: 119-141.
- Bulletin of the World Health Organization. (2008). World Health Organization. Geneva: Jan. 2008; 86(1).
- Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suth JKF, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24: 39–73.

- Carrieri G, Bonafe M, De Luca M, Rose G, Varcasia O, Bruni A, Maletta R, Nicmias B, Sorbi S, Corsonello F, Feraco E, Andreev K, Yashin AI, Francheschi C, De Benedictis G. Mitochondrial DNA haplogroups and APOE4 allele are not independent variables in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Genet.* 2001; 108:194–198
- Chavarría-Soley G, Michels-Rautenstrauss K, Pasutto F, Flikier D, Flikier P, Cirak S, Bejjani B, Winters DL, Lewis RA, Mardin C, Reis A, Rautenstrauss B. Primary congenital glaucoma and Rieger's anomaly: extended haplotypes reveal founder effects for eight distinct CYP1B1 mutations. *Molecular Vision* 2006; 12:523-31
- Chen YS, Olckers A, Schurr TG, Kogelnik AM, Huoponen K, Wallace DC. mtDNA variation in the South African Kung and Khwe and their genetic relationships to other African populations. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1362–83.
- Chomyn A, Mariottini P, Cleeter WJ, Ragan CI, Matsuno-Yagi A, Hatefi Y, Choudhary D, Jansson I, Rezaul K, Han DK, Sarfarazi M, Schenkman JB. Cyp1b1 protein in the mouse eye during development: an immunohistochemical study. *Drug Metab. Dispos.* 2007; 35:987–994.
- Consenso Brasileiro de Glaucoma de Ângulo Aberto. (2005). Sociedade Brasileira de Glaucoma. São Paulo: PlanMark; 2005.
- De Benedictis G, Rose G, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, Passarino G, Bonafe M, Monti D, Baggio G, Bertolini S, Mari D, Mattace R, Franceschi C. Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful aging and longevity in humans. *FASEB J.* 1999; 13:1532–1536
- De Marco N, Buono M, Troise F, Diez-Roux G. Optineurin increases cell survival and translocates to the nucleus in a Rab8-dependent manner upon an apoptotic stimulus. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 16147–16156.
- Druzhyna NM, Wilson GL, Ledoux SP. Mitochondrial DNA repair in aging and disease. *Mech. Ageing Dev.* 2008; 129: 383–390
- European Glaucoma Prevention Study Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology.* 2007; 114: 3–9.
- Falagas ME, Alexiou VG. The Top-Ten in Journal Impact Factor Manipulation. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis.* 2008; 56: 223–226.
- Finnilä S, Lehtonen MS, Majamaa K. Phylogenetic Network for European mtDNA. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68:1475–1484.
- Foster PJ, Johnson GJ. Glaucoma in China: How big is the problem? *Br J Ophthalmol.* 2001; 85: 1277–1282.
- Garfield E. The evolution of the science citation index. *International Microbiology.* 2007; 10(1): 65–69.
- Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. *JAMA.* 2006; 295(1): 90–93.
- Garfield E. The Science of Science to Scientometrics: Visualizing the history of science with HistCite software. In: 11ª Conferência Internacional da ISSI. Madrid; 25 Junho 2007.
- Glänzel W, Moed H. (2002). Journal impact measures in bibliometric research. *Scientometrics.* 2002; 53(2):171–193.
- Gonzalez AM, Larruga JM, Abu-Amero KK, Shi Y, Pestano J, Cabrera VM. Mitochondrial lineage M1 traces an early human backflow to Africa. *BMC Genomics.* 2007;8:223.
- Groesser SN. Dynamics of Journal Impact Factors. *Systems Research and Behavioral Science.* 2012; 29: 624–644.
- Haiyan Hou H, Kretschmer H, Liu Z. The structure of scientific collaboration networks in Scientometrics. *Scientometrics.* 2008; 75 (2): 189-202.

- Harrison JF, Hollensworth SB, Spitz DR, Copeland WC, Wilson GL, LeDoux SP. Oxidative stress-induced apoptosis in neurons correlates with mitochondrial DNA base excision repair pathway imbalance. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33: 4660–4671.
- Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2009; 116: 2271–76.
- Holland, MM, Parsons, TJ. Mitochondrial DNA sequence analysis-validation and use for forensic casework. *Forensic Sci. Rev.* 1999; 11: 22-50.
- Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JC, de Jong PT. Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125: 805–812.
- Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, Cartiglia C. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128:724–730.
- Jacobson N, Andrews M, Shepard AR, Nishimura D, Searby C, Fingert JH, Hageman G, Mullins R, Davidson BL, Kwon YH, Alward WLM, Stone EM, Clark AF, Sheffield VC. Non-secretion of mutant proteins of the glaucoma gene myocilin in cultured trabecular meshwork cells and in aqueous humor. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10:117–125.
- Jia LY, Gong B, Pang CP, Huang Y, Lam DS, Wang N, Yam GH. Correction of the disease phenotype of myocilin-causing glaucoma by a natural osmolyte. *Invest. Ophthalmol.* 2009; 50:3743–3749.
- Joe MK, Sohn S, Hur W, Moon Y, Choi YR, Kee C. Accumulation of mutant myocilins in ER leads to ER stress and potential cytotoxicity in human trabecular meshwork cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 312:592–600.
- Johnson AT, Lichter PR, Richards JE. Genetic screening of at risk individuals in families with chromosome 1q glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36:S1034.
- Jonas JB, Berenshtein E, Holback I. Lamina cribosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 2660–2665.
- Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica: uma abordagem sistêmica.* 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- Kivisild T, Shen P, Wall DP, Do B, Sung R, Davis K, Passarino G, Underhill PA, Scharfe C, Torroni A, Scozzari R, Modiano D, Coppa A, de Knijff P, Feldman M, Cavalli-Sforza LL, Oefner PJ. The role of selection in the evolution of human mitochondrial genomes. *Genetics.* 2006;172:373–87.
- Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34: 3024–3027.
- Kong GY, van Bergen NJ, Trounce IA, Crowston JG. Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *Journal of Glaucoma.* 2009; 18(2):93-100
- Korf BR, Sathienkijkanchai A. Introduction to Human Genetics. In: Robertson D, Williams GH. *Clinical and Translational Science.* Elsevier; 2009. p.265-287
- Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS): study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 2005; 112: 376–385.
- Kubota R, Kudoh J, Mashima Y, Asakawa S, Minoshima S, Hejtmancik JF, Oguchi Y, Shimizu N. Genomic organization of the human myocilin gene (MYOC) responsible for primary open angle glaucoma (GLC1A). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 242:396–400.
- Larsson NG. Somatic mitochondrial DNA mutations in mammalian aging. *Annu. Rev. Biochem.* 2010; 79: 683–706

- Lascaratos G, Garway-Heath DF, Willoughby CE, Chau K, Schapira AHV. Mitochondrial dysfunction in glaucoma: Understanding genetic influences. *Mitochondrion*. 2012; 12:202–212.
- Lee S, Sheck L, Crowston JG, Van Bergen NJ, O'Neill EC, O'Hare F, Kong YX, Chrysostomou V, Vincent AL, Trounce IA. Impaired complex-I-linked respiration and ATP synthesis in primary open-angle glaucoma patient lymphoblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53:2431–2437.
- Lemasters JJ. *Rejuvenation Res*. 2005; 8: 3–5.
- Leske MC, Nemesure B, He Q, Wu SY, Fielding Hejtmancik J, Hennis A. Patterns of open-angle glaucoma in the Barbados Family Study. *Ophthalmology*. 2001; 108(6): 1015–1022.
- Leske MC. Open-angle glaucoma — an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007; 14(4): 166–172.
- Leydesdorff L, Milojević S. *Scientometrics* [internet]. Cornell University Library. 2012 ago 22 [acesso em 2013 fev 6]. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/1208.4566>
- Liu Y, Vollrath D. Reversal of mutant myocilin nonsecretion and cell killing: implications for glaucoma. *Hum. Mol. Genet*. 2004; 13:1193–1204.
- Luchs A. Profile of Brazilian scientific production on A/H1N1 pandemic influenza. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2012; 17(6):1629-1634.
- Lutz S, Witting H, Weisser HJ, Heizmann J, Junge A, Dimo-Simonin Parson W, Edelmann J, Anslinger K, Jung S, Augustin C. Is it possible to differentiate mtDNA by means of HVIII in samples that cannot be distinguished by sequencing the HVI and HVII regions? *Forensic Sci. Int*. 2000; 113: 97-101.
- Macias-Chapula, CA. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. *Brasília: Ci. Inf*. 1998 maio-jun; 27(2):134-140.
- Mancuso M, Conforti FL, Rocchi A, Tessitore A, Muglia M, Tedeschi G, Panza D, Monsurrò M, Sola P, Mandrioli J, Choub A, DelCorona A, Manca ML, Mazzei R, Sprovieri T, Filosto M, Salviati A, Valentino P, Bono F, Caracciolo M, Simone IL, La Bella V, Majorana G, Siciliano G, et al. Could mitochondrial haplogroups play a role in sporadic amyotrophic lateral sclerosis? *Neurosci Lett*; 2004 371:158–162
- Mello PAA, Susanna Jr. R, Almeida HG. *Glaucoma – Conselho Brasileiro de Oftalmologia*. Rio de Janeiro: Cultura Médica Guanabara Koogan; 2009.
- Mensink K, Highsmith Jr E. Basic Concepts in Human Molecular Genetics. In: Coleman W, Tsongalis G. *Molecular Pathology*. Elsevier; 2009. p. 89-107
- Meyer A, Béchetouille A, Valtot F, Bach J-F, Garchon H-J. Incomplete penetrance of chromosome 1-linked juvenile glaucoma gene and phenocopies in a large family. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36:S554.
- Mitchell P, Cumming RG, Mackey DA. Inhaled corticosteroids, family history, and risk of glaucoma. *Ophthalmology*. 1999; 106: 2301–2306.
- Monemi S, Spaeth G, DaSilva A, Popinchalk S, Ilitchev E, Liebmann J, Ritch R, Heon E, Crick RP, Child A, Sarfarazi M. Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. *Hum. Mol. Genet*. 2005; 14, 725–733.
- Mooghali A, Alijani R, Karami MSN, Khasseh MSA, M.A. *Scientometric Analysis of the Scientometric Literature*. *International Journal of Information Science and Management*. 2011; 9 (1): 19-31.
- Murdoch IE, Cousens SN, Babalola OE, Yang YF, Abiose A, Jones BR. Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Kaduna, Nigeria. Glaucoma prevalence may not be uniformly high in all 'black' populations. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2001; 30(4): 337–339.

- Nakano M, Ikeda Y, Taniguchi T, Yagi T, Fuwa M, Omi N, Tokuda Y, Tanaka M, Yoshii K, Kageyama M, Naruse S, Matsuda A, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Three susceptible loci associated with primary open-angle glaucoma identified by genome-wide association study in a Japanese population. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009; 106:12838–12842.
- Nemesure B, Honkanen R, Hennis A, Wu SY, Leske MC, Barbados Eye Studies Group. Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1810–1815.
- Nguyen RL, Raja SC, Traboulsi EI. Screening relatives of patients with familial chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2000; 107(7): 1294–1297.
- Niemi AK, Hervonen A, Hurme M, Karhunen PJ, Jylha M, Majamaa K. Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. *Hum Genet*. 2003; 112:29–33
- Ntim-Amponsah CT, Amoaku WM, Ofosu-Amaah S, Ewusi RK, Idirisuriya-Khair R, Nyatepe-Coo E, Adu-Darko M. Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye*. 2004; 18(5): 491–497.
- Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007; 114: 10–19.
- Paneto, G. Utilização do DNA mitocondrial no contexto forense brasileiro [dissertação]. Araraquara: Universidade Estadual Paulista; 2006.
- Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low tension glaucoma. A case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26: 1105–1108.
- Polansky JR. In: Lutjen-Drecoll E, ed. *Basic aspects of glaucoma research III*. Stuttgart, New York: Schattauer; 1993. p. 307–18.
- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 262–267.
- Quigley HA. Glaucoma. *The Lancet*. April 2011; 377, 1367-1377.
- Ray K, Mookherjee S. Molecular complexity of primary open angle glaucoma: current concepts. *J. Genet*. 2009; 88, 451–467
- Resnikoff S, Pascolini D, Etyaále D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Walters G, McKibbin M. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004; 82(11): 844–848.
- Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, Héon E, Krupin T, Ritch R, Kreutzer D, Pitts Crick R, Sarfarazi M. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002; 295, 1077–1079.
- Richards M, Macaulay V, Hickey E, Vega E, Sykes B, Guida V, Rengo C, Sellitto D, Cruciani F, Kivisild T, Willems R, Thomas M, Rychkov S, Rychkov O, Rychkov Y, Golge M, Dimitrov D, Hill E, Bradley D, Romano V, Cali F, Vona G, Demaine A, Papiha S, et al. Tracing European founder lineages in the Near Eastern mtDNA pool. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:1251–76.
- Rudnicka AR, Mt-Issa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma prevalence by age, gender, and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(10): 4254–4261.
- Ruiz-Pesini E, Lapena A-C, Diez-Sanchez C, Perez-Martos A, Montoya J, Alvarez E, Diaz M, Urries A, Montoro L, Lopez-Perez MJ, Enriquez JA. Human mtDNA haplogroups associated with a high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:682–696

- Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, Yabumoto C, Moreira AT. Prevalence of glaucoma in South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(11): 4974–4979.
- Sakata K. Prevalência e características clínicas do glaucoma em uma população do sul do Brasil – Projeto Glaucoma [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.
- Sarfarazi M, Akarsu AN, Hossain A, Turacli ME, Aktan SG, Barsoum-Homsy M, Chevrette L, Sayli BS. Assignment of a locus (GLC3A) for primary congenital glaucoma (Buphthalmos) to 2p21 and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*. 1995; 30:171–177.
- Sarfarazi M, Child A, Stoilova D, Brice G, Desai T, Trifan OC, Poinosawmy D, Crick RP. Localization of the fourth locus (GLC1E) for adult-onset primary open-angle glaucoma to the 10p15-p14 region. *Am. J. Hum. Genet*. 1998; 62: 641–652.
- SCI Journal Impact Factor [internet]. BioxBio.com. 2012. [acesso em 2013 fev 7]. Disponível em <http://www.bioxbio.com/if/>.
- Scopus [Internet]. Elsevier; 2012. [acesso em 2012 ago 6]. Disponível em <http://www.scopus.com>.
- Sheffield VC, Stone EM, Alward WLM, Drack AV, Johnson AT, Streb LM, Nichols BE. Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31. *Nature Genet*. 1993; 4:47–50.
- Shelton RD. Relations between national research investment and publication output: Application to an American paradox. *Scientometric*. 2008; 74(2): 191–205.
- Sigal IA, Flanagan JG, Ethier CR. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(11): 4189–4199.
- Skarie JM, Link BA. The primary open-angle glaucoma gene WDR36 functions in ribosomal RNA processing and interacts with the p53 stress-response pathway. *Hum. Mol. Genet*. 2008; 17:2474–2485.
- Smith DR. Impact factors, scientometrics and the history of citation-based research. *Scientometrics*. 2012; 92:419–427.
- Snustad DP, Simmons MJ. *Fundamentos de Genética*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- Spinak, E. *Diccionario enciclopédico de bibliometría, cienciometría e informetría*. Montevideo: UNESCO. 1996; p. 245.
- Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum. Mol. Genet*. 1997; 6:641–647.
- Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*. 1997; 275, 668–670.
- Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, Kuwayama Y, Mishima HK, Shimizu H, Tomita G, Inoue Y, Kitazawa Y, Tajimi Study Group. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population. The Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006; 113: 1613–1617.
- Tague-Sutcliffe, J. An introduction to infometrics. *Information Processing & Management*. 1992; 28(1): 1-3.
- Terceiro Consenso Brasileiro Glaucoma Primário de Ângulo Aberto da Sociedade Brasileira de Glaucoma, 2009; São Paulo. São Paulo: BestPoint, 2009.

- Tess BH, Furuie SS, Castro RC, Barreto Mdo C, Nobre MR. Assessing the scientific research productivity of a Brazilian healthcare institution: a case study at the Heart Institute of São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(6):571-576.
- Thompson & Thompson: *Genetics in Medicine*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(1): 69–73.
- Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991; 266 (3):369-374.
- Urbano AP, Freitas TG, Arcieri ES, Costa VP. Avaliação dos tipos de glaucoma no serviço de oftalmologia da UNICAMP. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2003; 66: 61–65.
- Van der Walt JM, Dementieva YA, Martin ER, Scott WK, Nicodemus KK, Kroner CC, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Roses AD, Small GW, Schmechel DE, Murali Doraiswamy P, Gilbert JR, Haines JL, Vance JM, Pericak-Vance MA. Analysis of European mitochondrial haplogroups with Alzheimer disease risk. *Neurosci Lett*. 2004; 365:28–32
- van Koolwijk LME, Ramdas WD, Ikram MK, Jansonius NM, Pasutto F, Hysi PG, Macgregor S, Janssen SF, Hewitt AW, Viswanathan AC, ten Brink, JB, Hosseini SM, Amin N, Despriet DDG, Willemse-Assink JJM, Kramer R, Rivadeneira F, Struchalin M, Aulchenko YS, Weisschuh N, Zenkel M, Mardin CY, Gramer E, Welge-Lüssen U, et al. Common Genetic Determinants of Intraocular Pressure and Primary Open-Angle Glaucoma. *PLoS Genet*. 2012; 8(5): e1002611. doi:10.1371/journal.pgen.1002611
- Vanti NAP. A Cienciometria revisitada à luz da expansão da ciência, da tecnologia e da inovação. [internet]. Ponto de Acesso. 2011 dez [acesso em 2013 fev 6]. Disponível em: [www.pontodeacesso.ici.ufba.br](http://www.pontodeacesso.ici.ufba.br)
- Vanti NAP. Links hipertextuais na comunicação científica: uma análise webométrica. Natal: EDUFRRN. 2011; p.286.
- Vasconcelos JPC [internet]. *Genética e Glaucoma*. Universo Visual. 2007. [acesso em 2013 mar 13]. Disponível em [www.universovisual.com.br](http://www.universovisual.com.br)
- Vasiliou V. and Gonzalez F. J. 2008 Role of CYP1B1 in glaucoma. *Annu Rev. Pharmacol.Toxicol*. 2008; 48:333–358.
- Vincent A, Billingsley G, Priston M, Williams-Lyn, Sutherland J, Glaser T, Oliver E, Walter MA, Heathcote G, Levin A, Heon E. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with Peters' anomaly. *J. Med. Genet*. 2001; 38:324–326.
- Wadhwa SD, Higginbotham EJ. Ethnic differences in glaucoma: prevalence, management, and outcome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005; 16(2): 101–106.
- Willard HF. *The Human Genome: A Window on Human Genetics, Biology, and Medicine*. In: Geoffrey S. Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and Personalized Medicine* 2nd ed. Elsevier; 2013. p.4-27
- Wolfs RCW, Klaver CCW, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PTVM. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 1640–1645.
- Yu-Wai-Man P, Stewart JD, Hudson G, Andrews RM, Griffiths PG, Birch MK, Chinnery PF. OPA1 increases the risk of normal but not high tension glaucoma. *J. Med Genet*. 2010; 47:120–125
- Yu-Wai-Man P. Mitochondrial Dysfunction in Glaucoma—Closing the Loop. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. April 2012; 53(4).
- Zhou Z, Vollrath D. A cellular assay distinguishes normal and mutant TIGR/myocilin protein. *Hum. Mol. Genet*. 1999; 8:2221–2228.

APÊNDICE A - Autores que publicaram sobre o assunto DNA mitocondrial e glaucoma com os respectivos números de trabalhos.

<b>Autor</b>	<b>Número de publicações</b>	<b>Autor</b>	<b>Número de publicações</b>
Abu-Amero, KK	9	Osman, EA	3
Bosley, TM	6	Griffiths, PG	3
Crowston, JG	6	Chrysostomou, V	3
Flammer, J	5	Larruga, JM	3
Trounce, IA	5	Longobardi, M	3
Izzotti, A	4	Mackey, DA	3
Morales, J	4	Osborne, NN	3
Sacca, SC	4	Howell, N	2
Ju, WK	3	Finsterer, J	2
Cabrera, VM	3	Amorim, A	2
Gonzalez, AM	3	Kong, YXG	2
Al-Obeidan, SA	3	Hellani, A	2
Cartiglia, C	3	Bains, HS	2
Krishnamoorthy, RR	2	Damji, KF	2
Hewitt, AW	2	Borras, T	2
Carelli, V	2	Lascaratou, G	2
Jarrett, SG	2	Lee, S	2
Ji, D	2	Li, GY	2
Isashiki, Y	2	Lindsey, JD	2
Katz, LJ	2	Mashima, Y	2
Boulton, ME	2	Danias, J	2
Mozaffarieh, M	2	Prasanna, G	2
Myers, J	2	Pu, W	2
Newman, NJ	2	van Bergen, NJ	2
Nickells, RW	2	Feng, X	2
O'Neill, EC	2	Sadun, AA	2
Chinnery, PF	2	Spaeth, GL	2
Allingham, RR	2	Trounce, I	2
Gao, D	2	Weinreb, RN	2
Turnbull, DM	2	Wiggs, JL	2
Van Bergen, NJ	2	Wood, JPM	2
Vincent, AL	2	Yorio, T	2
Yu-Wai-Man, P	2		

APÊNDICE B - Jornais, revistas, periódicos e outras publicações que tiveram trabalhos relacionados com glaucoma e DNA mitocondrial.

Revista, Jornal, outro veículo	Número	Revista, Jornal, outro veículo	Número
Molecular Vision	12	European Journal of Protistology	2
Investigative Ophthalmology and Visual Science	10	Clinical and Experimental Ophthalmology	2
Archives of Ophthalmology	5	Current Opinion in Ophthalmology	2
British Journal of Ophthalmology	3	Expert Review of Ophthalmology	2
Experimental Eye Research	3	Nature Reviews Neurology	2
Journal of Glaucoma	3	Neuro Ophthalmology Japan	2
Progress in Retinal and Eye Research	3	Ophthalmic Genetics	2
Ophthalmic Research	2	Clinical Ophthalmology	1
Plos One	2	Critical Reviews in Toxicology	1
Chung Hua Yen K O Tsa Chih Chinese Journal of Ophthalmology	1	Current Drug Targets CNS and Neurological Disorders	1
Clinical Neuroscience	1	Current Eye Research	1
Current Opinion in Neurology	1	Free Radical Research	1
Developments in Ophthalmology	1	Graefe S Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology	1
European Journal of Neurology	1	Human Mutation	1
Expert Opinion on Emerging Drugs	1	International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology	1
Eye	1	Acta Neurologica Belgica	1
Japanese Journal of Ophthalmology	1	Mitochondrion	1
Journal of Biological Chemistry	1	Aging Cell	1
Acta Ophthalmologica Scandinavica	1	American Journal of Ophthalmology	1
Journal of Neurochemistry	1	Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde	1
Neuro Ophthalmology	1	Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	1
BMC Genetics	1	Chinese Medical Journal	1
Nippon Ganka Gakkai Zasshi	1	Saudi Journal of Ophthalmology	1
Brain Research	1	Science	1
Canadian Journal of Ophthalmology	1	Seminars in Ophthalmology	1
Pediatric Neurology	1	Trends in Genetics	1
Turkish Journal of Medical Sciences	1	Vision Research	1
Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice	1		

APÊNDICE C - Centros de Pesquisa e Universidades que mais publicaram sobre DNA mitocondrial e glaucoma.

<b>Instituição</b>	<b>número</b>	<b>Instituição</b>	<b>Número</b>
<i>University of Melbourne</i>	9	<i>University of Auckland</i>	3
<i>University of Florida</i>	6	<i>Newcastle University, United Kingdom</i>	3
<i>Cooper University Hospital</i>	5	<i>University of North Texas Health Science Center</i>	3
<i>King Saud University Medical College</i>	5	<i>Royal Victoria Infirmary</i>	3
<i>Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino</i>	4	<i>Emory Eye Center</i>	3
<i>Nuffield Department of Clinical Medicine</i>	4	<i>University of California, San Diego</i>	3
<i>King Faisal Specialist Hospital and Research Centre</i>	4	<i>Inserm</i>	2
<i>King Khaled Eye Specialist Hospital</i>	4	<i>Harvard Medical School</i>	2
<i>Università degli Studi di Genova</i>	4	<i>Massachusetts Eye and Ear Infirmary</i>	2
<i>Shafallah Medical Genetics Center</i>	3	<i>Universidade do Porto</i>	2
<i>University Eye Clinic Basel</i>	3	<i>China Medical University Shenyang</i>	2
<i>Universidad de la Laguna</i>	3	<i>Mount Sinai School of Medicine</i>	2
<i>Duke University School of Medicine</i>	3	<i>University of Tasmania</i>	2
<i>UCL</i>	2	<i>University of Guelph</i>	2
<i>University of Louisville Health Sciences Center</i>	2	<i>University of Kentucky</i>	2
<i>Universität Basel</i>	2	<i>Saad Specialist Hospital</i>	2
<i>Cardiff University</i>	2	<i>Krankenanstalt Rudolfstiftung</i>	2
<i>University of Newcastle upon Tyne, Faculty of Medicine</i>	2	<i>Migenix Inc.</i>	2
<i>Alma Mater Studiorum Università di Bologna</i>	2	<i>University of Wisconsin Madison</i>	2
<i>University of Southern California</i>	2		

**APÊNDICE D - Países onde foram realizados os estudos sobre DNA mitocondrial e glaucoma.**

<b>País</b>	<b>Número</b>	<b>País</b>	<b>Número</b>
Estados Unidos	36	Áustria	3
Reino Unido	15	China	3
Austrália	10	França	3
Arábia Saudita	10	Nova Zelândia	3
Itália	7	Catar	3
Japão	7	Índia	2
Canadá	6	Irlanda	2
Suíça	6	Portugal	2
Alemanha	1	Kuwait	1
Espanha	4	Líbano	1
Bélgica	1	Holanda	1
Dinamarca	1	Polônia	1
Grécia	1	Coréia do Sul	1
Hong Kong	1	Islândia	1
Hungria	1	Israel	1