



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO NEUROPEPTÍDEO Y NO
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

SANTO ANTÔNIO DE JESUS

2014

CAIO FERNANDO FELIX FEITOSA

INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO NEUROPEPTÍDIO Y NO
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Enfermagem da Universidade Federal do
Recôncavo da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do Título de Graduando em Enfermagem.

Orientador: Profa. Dra. Sibeles de Oliveira Tozetto
Klein

Co-orientador: Prof. Dr. Marcilio Delan Baliza
Fernandes.

SANTO ANTÔNIO DE JESUS

2014

Monografia apresentada como requisito necessário para a obtenção do título de Bacharel em Enfermagem. Qualquer citação atenderá as normas da ética científica.

Caio Fernando Felix Feitosa

Monografia apresentada em / /

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sibeles de Oliveira Tozetto Klein (Orientadora)
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

Prof. Me. Ricardo Mendes da Silva
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

Profa. Dra. Jeiza Botelho Leal Reis
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

RESUMO

As doenças cardiovasculares foram a principal causa de óbito no mundo com 48% de todas as mortes em 2008. Entre estas doenças a doença arterial coronariana (DAC) destaca-se por se tratar de uma doença caracterizada pela formação da placa ateromatosa, que possui origem multifatorial, e inclui aspectos ambientais e genéticos em sua etiogênese. Quanto aos fatores genéticos relacionados às doenças cardíacas, os polimorfismos genéticos aparecem como alterações importantes por se relacionarem com a expressão gênica e consequentemente o seu produto. Dessa forma o presente estudo busca avaliar a influência do polimorfismo do Neuropeptídio Y (NPY) e a sua associação com o desenvolvimento da DAC, por meio de uma revisão da literatura. Inúmeros trabalhos afirmam que o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) Leu7Pro do NPY é importante no desenvolvimento da DAC. Ainda são escassos estudos sobre o tema no Brasil.

Descritores: Doença Cardiovascular, Doença arterial coronariana (DAC), Leu7Pro.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases were the leading cause of death worldwide with 48% of all deaths in 2008. Among these diseases, coronary artery disease (CAD) stands out because it is a disease characterized by the formation of the atheromatous plaque, which has origin multifactorial and includes genetic and environmental aspects in their etiogenesis. With regard to genetic factors related to heart disease, genetic polymorphisms appear as major changes by altering gene expression and consequently their product. Thus the present study aimed to evaluate the influence of polymorphism of neuropeptide Y (NPY) and its association with the development of CAD, through a literature review. Numerous studies state that the single nucleotide polymorphism (SNP) Leu7Pro NPY is important in the development of CAD. There are still few studies on the subject in Brazil.

Keywords: Cardiovascular Disease, CAD, Leu7Pro.

SUMÁRIO

Resumo.....	IV
Abstract.....	V
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO GERAL.....	11
2.1 Objetivo Específico.....	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
3.1 Doenças crônicas não transmissíveis.....	11
3.2 Fisiopatologia da DAC (Aterogênese).....	13
3.3 Neuropeptídio Y.....	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
6. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram responsáveis por mais óbitos do que todas as outras causas de morte associadas, chegando a aproximadamente 70% do total de mortes em países desenvolvidos no ano de 2008, contabilizando mais de 36 milhões de pessoas, que morreram de doenças crônicas não transmissíveis nesse ano. Dentre estas, as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte com 48%, o câncer vem em seguida com 21%, doenças crônicas respiratórias com 12% e diabetes com 3% (WHO, 2012). No Brasil as DCNT têm se tornado uma das principais prioridades na área da saúde, onde 72% de todas as mortes em 2007 foram atribuídas a essa causa, com uma taxa de 463 mortes por 100.000 pessoas (BRASIL, 2009). Ainda no Brasil a mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, quando padronizada por idade foi de 625 por 100.000 pessoas em 2004, taxa menor que em países em desenvolvimento como Rússia e Índia, onde essa taxa ultrapassava os 700 óbitos por 100.000 pessoas, sendo superior à taxa dos países desenvolvidos como Reino Unido e Canadá, onde morrem 400 por 100.000 devido às doenças não transmissíveis (WHO, 2005).

Inseridas no grupo das doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares são conceituadas como: *cardio* = coração e *vasculares* = vasos sanguíneos, o conjunto de desordens que afetam o aparelho circulatório. Existem diferentes modalidades de doenças cardiovasculares, segundo a Organização Mundial da Saúde, tais como a Doença cerebrovascular, a Cardiopatia reumática, a Cardiopatia congênita e a Doença arterial coronariana (WHO, 2013). O desenvolvimento de doenças cardiovasculares é atribuído a uma série de fatores que atuam de forma simultânea, aumentando a probabilidade de eventos cardiovasculares. Os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares são classificados em fatores modificáveis ou comportamentais e fatores não modificáveis. Exemplos de fatores modificáveis incluem a hipertensão arterial, o tabagismo, hábitos alimentares e sedentarismo, sendo eles responsáveis por 80% das mortes por DAC (WHO, 2012). Dentre os fatores não modificáveis estão presente o sexo, idade, etnia e herança genética (BRASIL, 2008). Estes

fatores são confirmados pelo trabalho de CHRISTOFARO (2011) o qual complementa que algumas doenças, tais como, *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial, obesidade dentre outros são também considerados fatores de risco.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e possui maior taxa de mortalidade com 13% das mortes em 2008 (WHO, 2011). A prevalência da hipertensão arterial no Brasil varia entre 22% e 44% a depender da região, e 60-80% desse percentual são de idosos, o que demonstra a cronicidade da doença (CARVALHO et al., 2013). 17,6% do total de internações hospitalares no Brasil em 2004 decorreram de problemas relacionados à HAS, e 5,9% dos gastos do sistema único de saúde (SUS) foram também relacionados à HAS (MIRANZI et al., 2008). Um fator de risco importante para o desenvolvimento de hipertensão arterial são os hábitos alimentares, principalmente ligados à alta ingestão de sódio (CARVALHO et al., 2013). Foi constatado que a redução no consumo de sal e gordura e o aumento no consumo de frutas, vegetais e fibras ajudam a combater os fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e níveis de colesterol total elevado, mas o aumento no consumo de frutas e vegetais deve ser realizado concomitantemente com outras ações de prevenção às doenças cardiovasculares, como não fumar e manter exercícios físicos regulares (WHO, 2007).

Fumantes quando comparados a não fumantes apresentam um aumento significativo nos valores do índice de massa corporal (IMC) e gordura corporal, sendo esta última um dos principais parâmetros para obesidade e doenças cardiovasculares (WHO, 2007). O uso de tabaco é um dos mais importantes fatores relacionados ao advento de problemas de saúde e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Ele é constante em todo o mundo e tem proporções similares em homens e mulheres (YUSSUF et al., 2004). O hábito de fumar ainda é a principal causa de morte evitável, mas não existe consenso entre as formas de abordagem aos indivíduos tabagistas (WHO, 2007). Mesmo com variações no consumo tabágico da população mundial, o tabagismo deve estar associado a outros fatores de risco para exercer efeito sobre a prevalência da doença arterial coronariana. (CARVALHO, 2012).

Outro fator de risco é a obesidade, um problema de saúde que cresce no mundo todo. Nos países ocidentais a obesidade atingiu níveis de epidemia devido ao excessivo consumo de alimentos com alto teor de gorduras e calorias, isso associado a pouca atividade física realizada pela população, estima-se que no Brasil a obesidade afeta 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas (GOMES et al., 2009). A obesidade é uma doença com causas multifatoriais, associada a fatores genéticos, metabólicos, ambientais e socioculturais, influenciando também outros fatores de risco como hipertensão arterial e dislipidemias, devido ao acúmulo de gorduras na região mesentérica (GONÇALVES, 2011). Isso torna a obesidade um problema de saúde pública, visto que ela é fator de risco para outras doenças crônico-degenerativas, como HAS, Diabetes Mellitus tipo II, osteoartrite, doença arterial coronariana, dentre outras, diminuindo assim a faixa etária produtiva da população. O aumento da prevalência de indivíduos obesos está mais relacionado às mudanças no estilo de vida ocidental, regido pela industrialização da economia, o que proporciona um maior consumo de gorduras e açúcares, consequência da introdução de alimentos altamente calóricos na dieta ocidental e associada à vida sedentária dos grandes centros urbanos, motivada pelo avanço tecnológico (POPKIN et al., 2004). Os aspectos fisiológicos da obesidade relacionados ao metabolismo do corpo e aos componentes neurológicos de controle de apetite são fatores importantes para a regulação do peso corporal, especialmente em casos de obesidade, onde é vital a relação consumo de alimento *versus* gasto de energia. Essa relação é administrada por vários hormônios, como a Leptina, proveniente das reservas de gorduras e também por neurotransmissores localizados no cérebro ou no trato gastrointestinal, como o neuropeptídeo Y (NPY), a colecistocinina (CCK), e Grelina (ARORA, 2006). Um dos fatores genéticos associados ao desenvolvimento da obesidade é o processo fome-saciedade que são regulados por neuropeptídeos hipotalâmicos, destacando-se o Neuropeptídeo Y que faz parte do grupo dos peptídeos orexigênicos, que estão relacionados diretamente com o aumento da ingestão alimentar, desta forma, mutações no neuropeptídeo Y pode favorecer o desenvolvimento da obesidade, dislipidemias e consequente a DAC (HOLST & SCHWARTZ, 2004).

O NPY é um neuropeptídeo com propriedades orexígenicas, ou seja, está relacionado diretamente com a ingestão de alimentos, aumentando o apetite através

do aumento da atividade da lipase lipoproteíca no tecido adiposo (KOS et al., 2007), mas ele também influencia outras atividades fisiológicas como o armazenamento energético, o controle da aprendizagem e da memória, locomoção, comportamento sexual, controle da temperatura corporal, funções cardiovasculares, ciclo circadiano e secreção de hormônios (KAMIJI & INUI, 2007). O principal papel do NPY é o controle da fome nos vertebrados estando envolvido com a compulsão alimentar durante a noite, o aumento da quantidade de alimento ingerido, o número de episódio de ingestão alimentar, o tempo gasto para comer, o consumo de alimentos (gramas por minuto), e os intervalos dos episódios de ingestão alimentar. Tanto a diminuição quanto o aumento da atividade do NPY resultam em hiperfagia sendo que sua superexpressão estimula um maior consumo de alimentos, reduz o gasto de energia, levando ao desenvolvimento da obesidade (INUI et al., 2004). Em episódios de fome a expressão do NPY está aumentada, e após a ingestão de alimentos a leptina que é um hormônio presente no tecido adiposo é secretado diminuindo a síntese ou a ação do NPY e do aumento do apetite (OSWIECIMSKA et al., 2005).

Polimorfismo vem do grego e significa o que pode tomar várias formas, *poli* = muitas e *morphos* = formas. É considerado polimorfismo quando ocorre uma variação em localizações nos cromossomos que altere a sequência de DNA. As alterações genéticas sozinhas não são grandes forças para o desenvolvimento de doenças, estes geralmente estão associados a outros fatores, como ambientais, socioeconômico, etc. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) é o tipo de polimorfismo mais frequente e é definido como uma variação de um único nucleotídeo dentro do gene (FRANCESCHI et al., 2009). Ele pode interferir na quantidade de proteína produzida, afetando a estabilidade do RNAm, enquanto sozinhos têm pouca capacidade de gerar doenças, mas associados a fatores ambientais e socioeconômicos aumentam a predisposição à doenças (BALASUBRAMANIAN et al., 2004).

Um polimorfismo de uma timina por uma citosina no alelo 1128 (T1128C) faz com que se substitua uma Leucina por uma Prolina no códon 7 do peptídeo Y, esse SNP chamado de *Leu7Pro* está relacionado diretamente com a doença arterial coronariana, pois altera a funcionalidade do peptídeo que afeta a pressão arterial, os níveis de colesterol sérico e de triglicérides (Ding et al., 2005). Pessoas com genótipo *Leu7Pro* apresentaram 42% mais NPY no plasma após atividades físicas, e

também apresentaram uma maior maturação do neuropeptídeo Y do que aqueles com genótipo *Leu7Leu* (JIA et al., 2005). Entretanto o polimorfismo T1128C mostrou haver diferenças significativas de acordo com as populações e suas origens genéticas (JIA et al., 2005). A maior concentração do polimorfismo T1128C foi identificada em países nórdicos com uma taxa de 6-15% da população e apresentou um decréscimo do norte para o sul (PESONEN, 2008) Em países do leste da Ásia esse polimorfismo é raro, chegando a ser ausente em japoneses (JIA et al., 2005).

O neuropeptídeo Y expressa suas funções por meio de uma família de proteínas G acopladas a 6 subtipos de receptores Y. Y1 até Y5 são os receptores funcionais no corpo humano, enquanto o receptor Y6 é inativado devido a uma mutação e apenas funcional em ratos e coelhos. Dentre os receptores do neuropeptídeo Y, o Y1 é o que tem mais importância, devido a suas ações na ingestão alimentar e de vasoconstrição, além de inibir a nocicepção e modular a resposta do organismo ao estresse e aos efeitos do consumo de álcool (BALATZI et al., 2008). Ele é bastante expresso no sistema vascular, sendo o mediador da ação cardiovascular e vasoconstrictora do NPY (PEDRAZZINI, 2004).

2. OBJETIVO GERAL

- O objetivo do presente estudo foi investigar a relação entre o desenvolvimento da doença arterial coronariana e o polimorfismo do neuropeptídeo Y, descritos na literatura nos últimos 10 anos.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer um levantamento sobre o tema, utilizando as principais bases de dados existentes e assim expor a importância da relação entre a DAC e o polimorfismo do NPY para a saúde pública;
- Detectar o possível impacto dessa relação no futuro.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doenças crônicas não transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis são um conjunto de doenças que tem por característica um curso clínico prolongado, não apresentam recuperação total, têm uma etiologia incerta e múltiplos fatores de risco (CESSE, 2007). Nas últimas

décadas as DCNT se tornaram a causa de morte nº 1, com cerca de 70% dos óbitos em 2008 (WHO, 2012). Esse grupo de doenças é composto majoritariamente pelo Câncer, Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica e doenças cardiovasculares;

- Inserido nesse grupo de doenças, temos o câncer, definido como um conjunto de mais de 100 doenças, que têm por característica, o crescimento incontrolado e desordenado das células, que tendem a ser muito agressivas e invasivas. É causado por fatores internos e externos, que vão desde costumes de uma sociedade à predisposição genética. Os cânceres se diferem quanto aos tipos de crescimento celular, que vão desde um crescimento autolimitado de células e com efeito reversível, exemplo de hiperplasia, metaplasia e displasia, até os de crescimentos desordenados e incontroláveis como as neoplasias (BRASIL, 2011).
- A Diabetes Mellitus, é uma síndrome metabólica de causas múltiplas, caracterizada pela ausência de insulina ou incapacidade desta de exercer sua função no organismo (MIRANZI et al., 2008). Tem um grande impacto socioeconômico, devido aos custos de tratamento da doença e à redução da expectativa e qualidade de vida das pessoas portadoras da doença (BRASIL, 2006). A organização mundial de saúde estima que em 2025, 350 milhões de pessoas sejam portadoras de Diabetes e que cerca de 9% da mortalidade mundial seja decorrente diretamente da doença e de suas complicações. No Brasil o Diabetes em associação com a Hipertensão arterial foi a primeira causa de mortalidade e internações hospitalares em 2006 (BRASIL, 2006).
- A Hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica, causada por fatores ambientais, genéticos e principalmente pelos hábitos alimentares. É um dos principais fatores de risco para o advento de doenças cardiovasculares, e sua evolução repercute em complicações nos principais órgãos como coração, cérebro e rins (CARVALHO et al., 2013).
- As doenças cardiovasculares são aquelas que afetam o coração e os vasos sanguíneos, sendo as responsáveis pelos episódios de infarto, acidente vascular cerebral, arritmias cardíacas e isquemias (WHO, 2013). É um grupo de “desordens” do coração e dos vasos sanguíneos que incluem as doenças cérebro vasculares, que são definidas por doenças dos vasos sanguíneos

que irrigam o cérebro; doença arterial periférica, doença que afeta a irrigação dos vasos sanguíneos que suprem sangue para os braços e pernas; cardiopatia reumática, doença caracterizada por causar danos ao músculo cardíaco e válvulas cardíacas devido à febre reumática, causada pela bactéria estreptococos; cardiopatia congênita, que são malformações na estrutura do coração existente desde o nascimento; trombose venosa profunda e embolia pulmonar que são coágulos de sangue nas veias, principalmente das pernas que podem desalojar e deslocar-se para outros locais corporais; doença arterial coronariana (DAC), um distúrbio que envolve as artérias coronárias que irrigam diretamente o coração. É resultado da evolução da aterosclerose e da posterior ruptura da placa aterosclerótica. Suas causas não são bem definidas, mas a associação de fatores de risco aumenta a probabilidade de desenvolvimento da DAC (SPOSITO et al., 2007). As doenças cardiovasculares foram responsáveis por mais de 16 milhões de mortes em 2008, valor que equivale a mais de 29% da mortalidade por causas naturais e sendo a primeira causa de morte no mundo, superando o câncer. As projeções para 2020 mantêm as doenças cardiovasculares como causa principal de morte e incapacidade física. No Brasil corresponde a 33% do total de mortes ocorridas em 2011 (WHO, 2011). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a taxa de mortalidade das doenças cardiovasculares passou de 406 por 100.000 pessoas no Brasil em 2004 para 304 por 100.000 pessoas em 2008. Isso pode ser associado às efetivas políticas antitabagistas e pelo aumento do acesso de pessoas aos serviços de atenção primária à saúde (WHO, 2011).

3.2 Fisiopatologia da DAC (Aterogênese)

A aterosclerose, do grego *atheros* = mingau e *sterosis* = enrijecimento é uma doença crônica que acomete os vasos sanguíneos, principalmente as médias e grandes artérias. É resultado de fatores locais e sistêmicos e de um processo inflamatório derivado de múltiplas causas (SANTOS, 2008). O acúmulo de lipídeos no endotélio vascular ocorre de maneira contínua ao longo da vida. Esse acúmulo é intensificado a partir da segunda década de vida, com o aparecimento das lesões ateroscleróticas associadas a fatores de risco como dislipidemias, tabagismo e hipertensão, o que leva ao desenvolvimento de placas de ateroma aderidas ao

endotélio vascular. A formação das placas de ateroma leva a disfunções endoteliais, que podem ser exacerbadas pela hipertensão arterial. Ocorre um aumento da permeabilidade da parede as lipoproteínas plasmáticas: *Very low-density lipoprotein* (VLDL), *Intermediate-density lipoprotein* (IDL), *Low-density lipoprotein* (LDL), isso devido a níveis baixos do óxido nítrico, que atua como um dilatador endógeno, consequência de uma baixa força de cisalhamento que é comum nas ramificações arteriais. Esses níveis baixos de óxido nítrico aumentam a susceptibilidade de adesão de monócitos e linfócitos na parede dos vasos. Moléculas de LDL oxidam no espaço subendotelial e se tornam imunogênicas, atuando como peça-chave no desfecho do processo inflamatório. Outra disfunção que ocorre é a modificação nas células de adesão que estão relacionadas à ativação leucocitária, fazendo com que se desenvolva um recrutamento leucocitário dando início ao processo inflamatório (XAVIER et al., 2013).

As moléculas de adesão atraem monócitos e linfócitos para a parede endotelial, onde estes se diferenciam em macrófagos e englobam as moléculas de LDL oxidadas. Com uma grande quantidade de lipídeos no seu interior, esses macrófagos aumentam seu volume e passam a se chamar células espumosas, as precursoras da placa aterosclerótica e também o principal componente constituinte das estrias gordurosas, a lesão macroscópica mais importante na fase inicial da aterosclerose (AZEVEDO et al., 2010). O processo de evolução da aterosclerose é formado pela relação entre o processo inflamatório, a progressão das placas de ateroma. O acúmulo de células espumosas, associado à ação de fatores de crescimento e moléculas quimioatrativas na íntima vascular fazem com que as células musculares lisas migrem da camada média arterial para a camada íntima. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são um grupo de enzimas (endopeptidases) que degradam os componentes da matriz extracelular e permitem a migração das células musculares lisas (CARVALHO, 2012), que ao chegarem à camada íntima se proliferam e secretam uma matriz extracelular que formará a capa fibrosa da placa de ateroma. A placa aterosclerótica desenvolvida é rica em elementos celulares, matriz extracelular e núcleo lipídico. Ela se diferencia em dois tipos evolutivos da placa. A placa estável caracteriza-se por predomínio de colágeno e uma capa fibrosa espessa, poucas células inflamatórias e um núcleo lipídico pequeno (SPOSITO et al., 2007). Com a morte das células espumosas, resultado do

amadurecimento contínuo da placa, ocorre o aparecimento de um núcleo necrótico, resultado da associação de LDL-C com o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que induz a degradação da matriz de colágeno na placa aterosclerótica. Este desencadeia uma instabilidade à placa aterosclerótica mantendo uma atividade inflamatória intensa com grande, e um núcleo lipídico extenso, tornando a capa fibrosa mais fina, devido à ação de enzimas de degradação secretadas pelos macrófagos. Isso ocasiona uma maior facilidade de ruptura da placa aterosclerótica à luz do vaso e a exposição do material lipídico constituinte do núcleo, que é altamente trombogênico e desenvolve a formação de um trombo, processo denominado aterotrombose que é uma das principais manifestações clínicas da aterosclerose (AZEVEDO et al., 2010).

Avaliações moleculares podem ser realizadas para determinar o perfil lipídico dos pacientes. Exames de determinação bioquímica do colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) são realizados para mensurar os níveis de colesterol no plasma sanguíneo. O CT é o colesterol que se liga ao HDL (HDL-C) e o TG o colesterol ligado ao LDL (LDL-C), o coeficiente em indivíduos normais é 10%. A determinação do perfil lipídico serve como previsão diagnóstica e são relevantes para o maior entendimento da doença e na determinação de métodos terapêuticos (SPOSITO et al., 2007). A partir da estratificação dos valores laboratoriais podem ser classificadas as dislipidemias e fatores de risco para a aterosclerose. Uma elevação isolada de LDL-C pode indicar a hipercolesterolemia isolada, quando esse valor é ≥ 160 mg/dL.

A hipertriglicerilemia elevada ocorre em casos onde o valor de TG é ≥ 150 mg/dl, indicando aumento de moléculas ricas em TG, VLDL e IDL. A estimativa de volume de LDL-C se torna menos precisa com o aumento do TG e por isso se faz uso do não-HDL colesterol, molécula de quantificação das lipoproteínas aterogênicas VLDL e IDL e que serve como indicador diagnóstico e meta terapêutica. Quando ocorre elevação de TG (≥ 150 mg/dl) e LDL-C (≥ 160 mg/dL), denomina-se hiperlipidemia mista, onde o não-HDL pode ser utilizado como indicador diagnóstico e meta terapêutica (SPOSITO et al., 2007).

Fatores de risco de origem metabólica podem ser associados ao desenvolvimento da placa aterosclerótica. O primeiro a se destacar é a obesidade visceral, clinicamente avaliada pela circunferência abdominal, onde os valores de

referencia são: homens >102cm e mulheres >88cm (CARVALHO, 2012). O tecido adiposo é um órgão com muitas funções para o organismo, dentre elas a capacidade de armazenamento energético, a secreção de proteínas e que secretam inúmeros compostos celulares como macrófagos, fibroblastos, adipócitos e adipocinas. As adipocinas têm muita capacidade imunológica e pró-inflamatória, algumas delas como a Interleucina 6 (IL-6) e o TNF- α tem ação direta na instabilidade da placa aterosclerótica. O IL-6 tem efeitos sobre a coagulação e a ativação endotelial, podendo ser usado como um marcador para a inflamação vascular. Já o TNF- α induz a degradação da matriz de colágeno na placa aterosclerótica. O tecido adiposo em resposta a ações inflamatórias ou infecciosas liberam adiposina que participa do processo de inflamação sistêmico (CARVALHO, 2012).

O tratamento para a doença arterial coronariana focaliza-se basicamente na aterosclerose coronária, principal patogenia na doença arterial coronariana, e inicia-se com medidas não farmacológicas, denominadas de terapias conservadoras, que visam alterações no estilo de vida das pessoas, o que pode causar um retardo no desenvolvimento da doença cardiovascular ou servir como fase antecessora e preparatória a terapia farmacológica. Essas medidas incluem uma redução na ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos e colesterol de baixa densidade, os quais também estão ligados a fatores de riscos associados à doença arterial coronariana como as dislipidemias (SPOSITO et al., 2007). As outras medidas preconizadas para prevenção da aterosclerose são a redução do excesso de peso, principalmente aquele ligado ao acúmulo de gordura na região abdominal e que está mais associado às doenças cardiovasculares. A prática de atividade física que constitui uma medida de controle para as dislipidemias e doenças do coração, pois promovem a redução de triglicérides e o aumento do colesterol de alta densidade (HDL), além de ser benéfico ao sistema cardiorrespiratório, na pressão arterial e ter ação sobre a redução da obesidade. Deve-se também evitar o tabagismo, hábito que é fator de risco importante para o advento de doenças cardiovasculares e quando abandonado diminui o risco de doença coronária em 50% no período de 1 ano, e também promove o aumento do HDL e a redução da agregação plaquetária (SAAD, 2004).

O tratamento medicamentoso para a aterosclerose, geralmente é introduzido quando as alternativas não farmacológicas não surtem o efeito desejado, e quase sempre estes tratamentos são para a vida toda. Visto que as plaquetas são fundamentais no desenvolvimento da aterosclerose, os medicamentos primariamente utilizados são os anti-agregantes plaquetários, que possuem mecanismos de ação diferentes entre si, mas levam a um resultado em comum, a inibição da agregação plaquetária. O Acido acetilsalicílico (AAS) é um anti-agregante plaquetário, cuja ação é a inibição irreversível das cicloxigenases COX1 e COX2, enzimas que sintetizam produtos essenciais para a formação da placa aterosclerótica como prostaglandinas, que são agentes pró-inflamatórios e tromboxanos, que promovem a agregação plaquetária. O dipiridamol que age inibindo a ação da enzima fosfodiesterase, o que dificulta a adesão e agregação plaquetária. E por fim dois medicamentos que possuem mecanismos de ação idênticos, o *bissulfato de clopidogrel* e o *cloridrato de ticlopidina*, cuja função é inibir a ligação do difosfato de adenosina (ADP) e seu receptor plaquetário, impedindo assim a agregação plaquetária (PAPINE, 2008). Outro grupo medicamentoso para o tratamento da aterosclerose são as estatinas, inibidores da enzima *3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase* (HMA-COA redutase), peça chave na síntese do colesterol, são fundamentais quando se quer reduzir os níveis de colesterol ruim (LDL, VLDL e IDL), um dos principais fatores de risco aterosclerótico. Ela deve ser administrada quando o paciente apresentar níveis de LDL superiores a 3mmol/L (SIXT et al., 2004) e em uma terapêutica conservadora principalmente para os casos de dislipidemias (SPOSITO et al., 2007).

Os procedimentos cirúrgicos são formas de tratamento para a aterosclerose indicado à pacientes de alto risco e podem ser realizados concomitantemente ao tratamento medicamentoso. O procedimento mais indicado é a angioplastia coronária, ou intervenção coronária percutânea que visa desobstruir as artérias coronárias e normalizar o fluxo sanguíneo para o coração (EAGLE et al., 2004). O procedimento geralmente é realizado após confirmação diagnóstica feita por um cateterismo coronário e evidenciado a obstrução coronária. Utiliza-se um *stent*, um pequeno tubo de metal, utilizado para manter a luz do vaso dilatada. Existem *stents* farmacológicos que são cobertos por drogas para evitar a restenose devido ao processo cicatrizante causado pela sua implantação (SIXT et al., 2004). A

revascularização miocárdica é outra técnica cirúrgica muito utilizada em pacientes portadores de aterosclerose coronária e comumente aplicada em episódios pós-infarto. Ela está associada a um melhor prognóstico e significativa taxa de sobrevivência (SIXT et al., 2004).

3.3 Neuropeptídeo Y

O NPY é um abundante neurotransmissor secretado por neurônios do sistema nervoso central e periférico, em condições normais é expresso no núcleo arqueado, paraventricular e lateral do hipotálamo, caracteriza-se por ser um peptídeo de 36 aminoácidos localizados no cromossomo 7q15.1 com cerca de 8 quilobases (kb) de extensão, abrangendo 04 exóons interrompidos por 03 introns de cerca de 965, 4300 e 2300 bp, respectivamente (DING et al., 2005).

- Neurotransmissoras são substâncias químicas que permitem a passagem de informação na forma de impulso elétrico de um neurônio a outro. Devido a isso eles podem emitir uma resposta excitatória ou inibitória ao impulso elétrico, propagando ou não a mensagem. São fundamentais para todas as atividades fisiológicas comandadas pelo cérebro e também no desenvolvimento de doenças, tais como, Alzheimer, Parkinson e Esquizofrenia. Os principais neurotransmissores são as Catecolaminas, acetilcolina, histamina, Ácido Gama Amino Butírico (GABA), Glutamato e os Peptídeos (PIERCE, 2011).
- O Neuropeptídeo Y desempenha um importante papel na regulação da ingestão de alimentos, por meio da regulação do apetite. Ele também desempenha funções importantes em outros processos fisiológicos como no aprendizado, no uso da memória, na locomoção, na regulação da temperatura corpórea, no comportamento sexual, no controle dos ciclos circadianos e na homeostase cardiovascular (BALTATZI et al., 2007).
- Os genes são sequências ordenadas de nucleotídeos de DNA, que quando decodificadas dão origem as proteínas ou moléculas de RNA. São fundamentais para a hereditariedade, conferindo características próprias às populações. Também podem gerar doenças ao serem transcritos repetidamente, característica comum nos cânceres (PIERCE, 2011). Além de poder desenvolver um câncer a partir de repetições de transcrições, os genes

podem apresentar erros no momento da transcrição, gerando assim proteínas diferentes das quais ele está programado a desenvolver. Quando essas alterações genéticas atingem 1% ou mais da população exposta, ela é denominada de polimorfismo genético, um importante mecanismo de seleção natural, que se faz necessário para a funcionalidade de algumas partes do corpo. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) é o tipo mais comum e surge a partir de uma única mudança na sequência de DNA e são distribuídos uniformemente por todo o genoma. Isso os torna importantes marcadores para determinar a potencial influência de um gene no desenvolvimento de uma doença (BALASUBRAMANIAN et al., 2004).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste de uma revisão bibliográfica integrativa sobre o neuropeptídeo Y e sua associação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, com ênfase na doença arterial coronariana. A seleção dos descritores no processo de revisão foi efetuada mediante consulta aos DeCS (descritores em ciências da saúde da BIREME). Para a realização deste trabalho foram utilizados artigos pesquisados nas bases de dados eletrônico: Bireme, Medline, PubMed, Scielo e dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). Foi utilizado como critério de inclusão apenas artigos publicados entre 2004 e 2013. Para a construção do estudo buscou-se artigos que definissem doenças cardiovasculares e seus principais fatores de risco, utilizando-os assim como critério de inclusão. Os descritores usados foram: doenças crônicas não transmissíveis, doença cardiovascular e fatores de risco. A amostra final foi de 26 artigos, como demonstrado pela tabela 1. Quando se incluiu o descritor: doença arterial coronariana à busca, e retiraram-se fatores de risco, a amostra foi de 43 artigos. A etapa seguinte foi à busca de artigos com definição do neuropeptídeo Y, sendo os descritores utilizados na língua inglesa. Foram eles Neuropeptide Y e Genetic Polymorphisms, apresentando uma amostra de 163 artigos no período entre 2004 e 2013. A última etapa foi a anexação do SNP (leu7pro) à busca. Utilizaram-se descritores na língua inglesa: leu7pro além dos anteriormente utilizados, Neuropeptide Y e Genetic Polymorphisms. No total, somaram-se 27 artigos, os quais 13 foram traduzidos para a língua portuguesa e analisados para composição do presente estudo, o critério de inclusão utilizado foi que houvesse uma relação do

Leu7Pro com Doenças cardiovasculares. Ao todo somando os dois momentos de busca, foram utilizados na construção do trabalho 42 artigos, que abordavam desde as DCNT até a parte mais específica que foi o polimorfismo Leu7Pro do NPY.

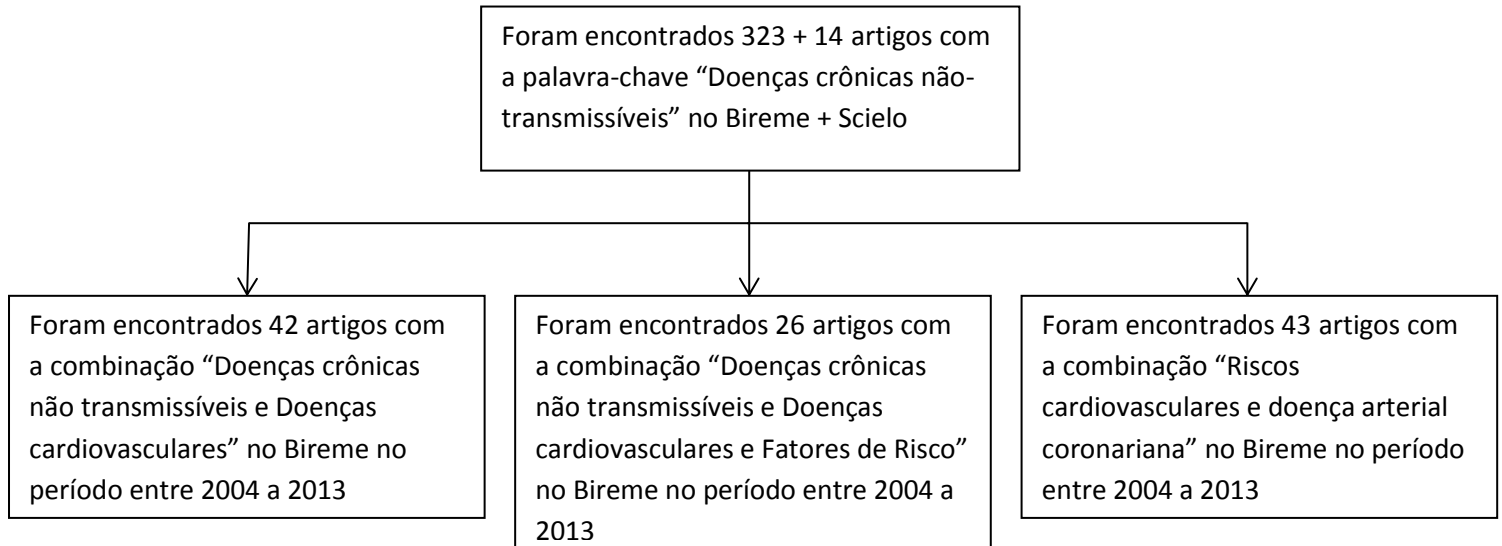


Tabela 1 – Descreve a sequência de busca, desde a maior parte que são as doenças crônicas não transmissíveis até a parte mais específica que é a doença arterial coronariana.

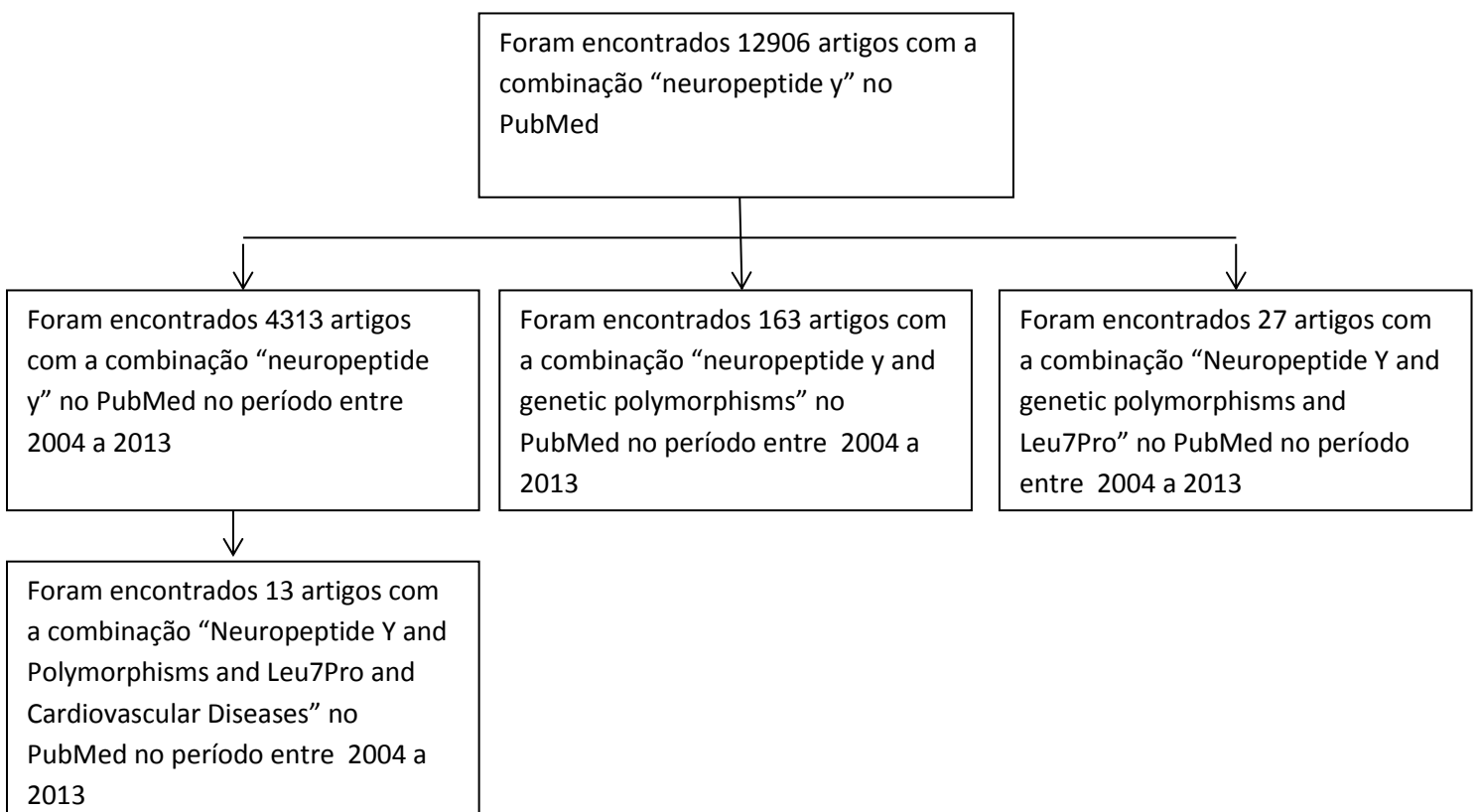


Tabela 2 – Descreve a sequência de busca desde a maior parte que é o neuropeptídeo Y até a parte mais específica, no caso a relação do seu polimorfismo Leu7Pro com a doença arterial coronariana.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram estudados 42 trabalhos entre teses de doutorado, artigos, manuais e diretrizes que descreviam desde as doenças crônicas não transmissíveis até a parte mais específica do trabalho que foi o estudo do polimorfismo Leu7Pro do neuropeptídeo Y. Desses 42 trabalhos apenas 13 estudam o NPY, os demais 29 contribuíram com a construção da relação desde as DCNT até a DAC. Houve correlação significativa quanto à influência do NPY no desenvolvimento do ganho de peso corporal e da obesidade em 8 artigos analisados. Outros 2 relacionam o polimorfismo do NPY aos elevados níveis de colesterol de baixa densidade no organismo e 3 trazem que a regulação direta da hiperfagia no corpo é realizada pelo NPY, o que influencia no desenvolvimento da *Diabetes Mellitus* tipo II, doenças cardiovasculares e a regulação periférica da pressão arterial. É unânime o consenso de que o NPY é peça-chave no processo de regulação da ingestão de alimentos, e o polimorfismo do seu gene desenvolve uma hiperfagia. Ele também influencia outros processos fisiológicos, que somados a outros fatores de risco, evoluem para maiores complicações de saúde como a obesidade, a hipertensão arterial, a diabetes e as doenças do sistema cardiovascular, sendo esses processos fisiológicos classificados como fatores de risco para o desenvolvimento da DAC. Como ele age no organismo e sua relação com a DAC ainda é pouco descrita na literatura, principalmente no Brasil. Sabe-se que a DAC deriva de causas multifatoriais, que inclui o controle na ingestão alimentar, que pode ser afetado pela mutação no gene do NPY, o que leva ao desenvolvimento da obesidade, diabetes e a elevação nos níveis de colesterol total que são fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, que pode ser classificada como um estágio inicial da DAC (HOLST et al., 2004).

Mesmo não conhecendo como se dá todo o processo de ação do NPY, um progresso significativo foi feito em relação à identificação de suas estruturas e

receptores, como o receptor Y1, que estaria envolvido diretamente na hiperfagia, além de possuir um efeito vasoconstrictor que pode ser de grande uso terapêutico no futuro. (PEDRAZZINI, 2004). O NPY é um importante neuropeptídeo que age principalmente na regulação da ingestão alimentar, e por isso apresenta um grande potencial para ser tema de pesquisas relacionadas à obesidade e as doenças cardiovasculares. Atua também com papel de destaque na regulação de outras importantes funções fisiológicas como regulação da pressão arterial periférica. (INUI et al., 2004).

Em seus trabalhos Arora (2006), Kamiji e Inui (2007) e Kos (2007) demonstram que o neuropeptídeo Y tem uma importante função no controle da ingestão alimentar e na homeostase energética. Indivíduos com um aumento na síntese do NPY apresentam quadros de hiperfagia e ganho de peso corporal, desenvolvendo assim a obesidade. Além da regulação do apetite, o NPY regula uma série de outros processos fisiológicos e alterações em sua secreção demonstra ter envolvimento com o desenvolvimento de doenças do aparelho circulatório (OSWIECIMSKA et al., 2005). Essas doenças são as que mais matam no mundo, e também estão em 1º lugar no número de internações hospitalares, o que acarreta incapacidades as pessoas acometidas e altos custos ao estado (DUNCAN et al., 2012).

Ding et al. (2005), Karvonen et al. (2006), Jia et al. (2005) e Pesonen et al. (2008) têm relacionado o polimorfismo do gene NPY, que resulta na substituição de uma Leucina por uma Prolina na posição 7 (Leu7Pro) com o desenvolvimento de doenças do aparelho cardiovascular, *Diabetes Mellitus*, elevação dos níveis de colesterol de baixa densidade, maior rapidez na progressão da aterosclerose e aumento da pressão arterial. Seus estudos avaliaram indivíduos com o genótipo Leu7Pro, e estes apresentam uma concentração 42% maior de NPY plasmático do que indivíduos Leu7Leu, sugerindo assim que o NPY afeta o metabolismo corporal e o acúmulo de gorduras, devido a sua função de estimular a ingestão de alimentos. Além de aumentar o apetite, a elevação da concentração do NPY afeta a secreção de insulina e glicocorticoides, ocasionando uma hiperinsulinemia, que é um fator de risco para a obesidade e o *Diabetes Mellitus* tipo II. Também é comum para os autores supracitados que o polimorfismo Leu7Pro tenha tido origem no norte da Europa, fato evidenciado por estudos realizados em populações da Europa e do leste asiático. Na Finlândia foram encontradas as maiores concentrações de

peças portadores do alelo *Pro7*. Este polimorfismo é prevalente em populações ocidentais, principalmente em caucasianos, que mantêm hábitos alimentares semelhantes onde está presente uma alta ingestão de alimentos industrializados. Em contradição, nos países do leste asiático como Japão e Coreia que mantêm uma dieta a base de grãos e peixes, apresentaram os menores valores de incidência do alelo *Pro7*, caracterizando a baixa frequência ou a ausência deste polimorfismo nessas populações.

Corroborando com os autores acima, Baltatzi et al. (2007) diz que o polimorfismo Leu7Pro do NPY influencia o desenvolvimento da obesidade atuando diretamente sob a ingestão alimentar e o aumento de gordura corporal, mas por outro lado, também enfatiza a participação desta alteração no aumento da atividade do sistema nervoso central (SNC), influenciando o controle da ansiedade no indivíduo, fato descrito por Wang et al. (2013) que relaciona o NPY ao controle de funções no sistema nervoso central, como o aumento da atividade neuroendócrina e o controle da ansiedade, e ainda diz que pessoas com quadros de depressão apresentam diminuição na expressão do NPY, apresentando baixa eficácia nos tratamentos antidepressivos.

Além de todas as suas funções no controle do apetite, da atividade neurológica e de regulação de inúmeros processos fisiológicos, os estudos de Baltatzi et al. (2007) apontam que os antagonistas dos receptores Y1 e Y5 do NPY, têm grande potencial terapêutico por se apresentarem como agentes antiobesidade, modulando a homeostase energética e reduzindo a ingestão de alimentos. Entretanto como o NPY não age somente na regulação da ingestão de alimentos, o uso destes antagonistas dos receptores Y1 e Y5 poderia desencadear alterações em outros processos fisiológicos, como aumento dos batimentos cardíacos, alterações na secreção de hormônios hipofisários e quadros de hipoglicemia. Devido a isso, há falta de pesquisas recentes, sendo necessário um maior número de pesquisas que avalie todos os efeitos benéficos do uso de antagonistas do NPY como agentes antiobesidade.

7. CONCLUSÃO

É nítida a importância da produção de trabalhos relacionados ao estudo do polimorfismo do NPY, visto que é de grande relevância para a Saúde Pública a

presença desta alteração genética, pois implicam em conhecer melhor os mecanismos exatos do desenvolvimento de doenças como a Obesidade, da Aterosclerose e da Doença Arterial Coronariana, e a partir daí traçar estratégias de prevenção e novos tratamentos para a população. No Brasil são escassos estudos que identifiquem a frequência desta mutação na população.

Essa escassez de trabalhos apresentou-se como uma limitação para a construção do estudo, visto que foram descritos dados que não condizem com a realidade da população local.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARORA, A.S. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. **Neuropeptides**. vol.40, p. 375-401, 2006.

AZEVEDO, S. et al. Diabetes *mellitus* e Aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. vol.8, nº6, p. 520-526, 2010.

BALTATZI, M. et al. Neuropeptide Y and alpha-melanocyte-stimulating hormone: interaction in obesity and possible role in the development of hypertension. **International Journal of Clinical Practice**, vol.62, nº9, p.1432–1440, 2008.

BALASUBRAMANIAN, S.P. et al. Candidate genes polymorphisms in solid cancers. **European Journal Surgical Oncology**. vol.30, p.593-601, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diabetes Mellitus: cadernos de atenção básica – Série A. normas e manuais técnicos. vol.16, p. 7-9, Brasília, 2006.

BRASIL. As doenças transmissíveis no Brasil: tendências e novos desafios para o Sistema Único de Saúde. In: Ministério da Saúde, ed. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. p.17-19, Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: (http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/control_cancer).

CARVALHO, M.V.de. et al. A Influência da Hipertensão Arterial na Qualidade de Vida. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. vol.100, nº2, p.164-174, 2013.

CARVALHO, L.C.B.S. Marcadores inflamatórios de instabilidade da placa aterosclerótica coronária. Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, 2012.

CESSE, E.A.P. Epidemiologia e Determinantes Sociais das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil. **Fundação Oswaldo Cruz**, 2007.

CHRISTOFARO, D.G.D, Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares entre escolares em Londrina – PR. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol.14, nº1, p. 27-35, 2011.

DING, B. et al. Human neuropeptide Y signal peptide gain of function polymorphism is associated with increased body mass index: possible mode of function. **Regulatory Peptides**, vol. 127, p. 45–53, 2005.

DUNCAN, B.B. et al. Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saúde Pública**, vol. 46, p.126-34, 2012.

EAGLE, K.A. et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. **American Heart Association**, vol. 110, p.340-437, 2004.

FRANCESCHI, D.A.S. et al. **Otimização de metodologia PCR-SSP para identificação de polimorfismos genéticos de TNF e IL2**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. vol.31, nº4, 2009.

GOMES, F. et al. Obesidade e doença arterial coronariana: Papel da inflamação vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. vol.94, nº2, p.273-279, 2009.

GONÇALVES, F.R.S. Abordagens farmacológicas no tratamento da obesidade. Faculdade Fernando Pessoa, 2011.

HOLST, B., SCHWARTZ, T.W. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. **Trends in Pharmacological Sciences**, vol.25, nº3, p.113-7, 2004.

INUI, A. et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. **The FASEB Journal**, vol.18, p.439-456, 2004.

JIA, C. et al. The T1128C polymorphism of neuropeptide Y gene in a Chinese population. **Archives of Medical Research**, vol.36, p.175–177, 2005.

KAMIJI, M. M., INUI, A. Neuropeptide Y Receptor Selective Ligands in the Treatment of Obesity. **Endocrine Reviews**, vol.28, nº6, p.664–684, 2007.

KARVONEN, M.K. et al. Nutrient intake, weight, and Leu7Pro polymorphism in prepro neuropeptide Y in children. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, vol.91, nº 11, p. 4664-8, 2006.

KOS, K. et al. Secretion of neuropeptide Y in human adipose tissue and its role in maintenance of adipose tissue mass. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, vol.293, p.1335-1340, 2007.

MIRANZI, S.S.C. et al. Qualidade de vida de indivíduos com *Diabetes Mellitus* e Hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto & contexto-Enfermagem**, vol.17, nº4, p.672-679, 2008.

OSWIECIMSKA, J. et al. Prospective evaluation of leptin and neuropeptide Y (NPY) serum levels in girls with anorexia nervosa. **Neuroendocrinology Letters**, vol.26, nº4, p.301–4, 2005.

PAPINE, J.M. Módulo IV: Doenças Cardiovasculares. **Medley: Programa de desenvolvimento ao profissional farmacêutico**. 2008.

PEDRAZZINI, T. Importance of NPY Y1 receptor-mediated pathways: assessment using NPY Y1 receptor knockouts. **Neuropeptides**, vol.38, p.267-275, 2004.

PESONEN, U. NPY L7P polymorphism and metabolic diseases. **Regulatory Peptides**, vol.149, p.51–55, 2008.

PIERCE, B.A. *Genética: Um enfoque conceitual*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

POPKIN, B.M., GORDON-LARSEN, P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. **International Journal of Obesity**. vol.28, p.2-9, 2004.

SAAD, E.A. Prevenção primária e secundária da aterosclerose: perspectivas atuais e futuras. **Revista da SOCERJ**. vol.17, nº2, p.112-132, 2004.

SANTOS, M.J. Aterosclerose, inflamação e doenças reumáticas. **Acta Reumatológica Portuguesa**. vol.33, p. 9-11, 2008.

SIXT, S. et al. Opções terapêuticas atuais para diabetes mellitus tipo 2 e doença arterial coronariana: prevenção secundária intensiva focada no treinamento físico versus revascularização percutânea ou cirúrgica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. vol.10, nº3, p.220-223, 2004.

SPOSITO, A.C. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, vol. 88, 2007.

XAVIER, H.T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, vol.101, nº4, 2013.

WANG, Y. et al. A Neuropeptide Y Variant (rs16139) Associated with Major Depressive Disorder in Replicate Samples from Chinese Han Population. **Plos One**, vol.8, nº2, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Research Into Global Hazards of Travel (WRIGHT) Project. World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH STACTICS. Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization, 2005.

WORLD HEALTH STACTICS. Global Health Indicators. World Health Organization, p. 47-173, 2012.

WORLD HEALTH STATISTICS. Risk Factors. World Health Organization, p. 107-117, 2013.

YUSSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **The Lancet**, vol.364, p. 937-952, 2004.