



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SUSANA MARGARIDA MENESES COUTO

***Alterações Endócrinas e Metabólicas nas Perturbações do  
Comportamento Alimentar em adolescentes***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF.DOUTORA CARMEN BENTO

DOUTORA ISABEL DINIS

04/2021

## Resumo

**Introdução:** As perturbações do comportamento alimentar e da alimentação são das patologias que mais afetam os jovens. Caracterizam-se por um distúrbio da imagem corporal que leva à alteração dos hábitos alimentares com consequente perda de peso através de restrições alimentares (anorexia nervosa), ou através de comportamentos purgativos (bulimia nervosa).

**Objetivo:** Através de uma revisão da literatura pretendemos com este trabalho conhecer as alterações endócrinas e metabólicas provocadas pelos comportamentos restritivos e/ou purgativos, os seus efeitos e as opções terapêuticas possíveis, para o restabelecimento da homeostasia dos adolescentes nos casos em que o ganho ponderal não é o suficiente.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa com recurso à base de dados *Pubmed*, através de 4 equações de pesquisa. Uma delas intersetava as palavras-chave “*endocrine*” and “*adolescent*” and “*anorexia nervosa*”, uma segunda intersetava as seguintes palavras-chave “*bulimia nervosa*” and “*endocrine*” and “*adolescent*”. Posteriormente, foi realizada a pesquisa com as palavra-chave “*metabolic*” and “*adolescent*” and “*anorexia nervosa*” Por último realizou-se a pesquisa com os conceitos “*bulimia nervosa*” and “*metabolic*” and “*adolescent*”.

**Discussão:** Do ponto de vista endócrino, em adolescentes com anorexia nervosa encontra-se descrita a associação entre anorexia nervosa e síndrome eutiroideia, diminuição da leptina, aumento da grelina, hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, deficiência de IGF-1 e diminuição da DMO e ainda alterações o nível do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. No sexo feminino as alterações ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas traduzem-se clinicamente por oligomenorreia e até mesmo amenorreia.

As alterações metabólicas são mais comuns em adolescentes bulímicos. Foram encontradas alterações como hiponatremia, hipocaliemia, prolongamento do intervalo QT, leucopenia, anemia, trombocitopenia e púrpura, aumento do colesterol e de triglicéridos.

A maioria das alterações mencionadas são reversíveis com a cessação do comportamentos purgativos e/ou recuperação do peso. O aumento da DMO e a recuperação da menstruação não dependem apenas da recuperação do peso. Encontra-se descrita a necessidade de um peso mínimo na recuperação da menstruação e aumento da DMO. As terapêuticas farmacológicas em estudo não se mostraram mais eficazes, comparativamente à recuperação do peso no que toca à recuperação da menstruação e aumento da DMO.

**Conclusão:** A recuperação do peso e a cessação dos comportamentos purgativos são de extrema importância para a recuperação da homeostasia nestes adolescentes.

**Palavras-Chave**

*\*Metabólica \* Endócrina \* Adolescente \* Anorexia nervosa \* Bulimia nervosa*

## Abstract

**Introduction:** Eating behavior disorders are among the pathologies that most affect young people. These disorders are characterized by a disorder from the body image that leads to eating habits changes, characterized by nourishing restrictions with weight loss (anorexia nervosa), or by purgative behaviors (bulimia nervosa).

**Objective:** Through a literature review, we intend with this work to know the endocrine and metabolic changes caused by restrictive or purgative behaviors, their effects, and possible therapeutic options, for the restoration of adolescents' homeostasis in cases where weight gain is not enough.

**Methods:** A search was performed using the Pubmed database, using four equations. One of them intersected the keywords "endocrine" and "adolescent" and "anorexia nervosa" the second intercepted the following keywords "bulimia nervosa" and "endocrine" and "teenager". Subsequently, the third equation with the keywords "metabolic" and "adolescent" and "anorexia nervosa". The last equation intersected the concepts "bulimia nervosa" and "metabolic" and "adolescent".

**Discussion:** From an endocrine point of view, in adolescents with AN, the association between anorexia nervosa and euthyroid syndrome, decreased leptin and increased ghrelin, hyperstimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, deficiency of IGF-1, decreased DMO, and also changes in the level of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. In females, changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis are reflected clinically by oligomenorrhea and even amenorrhea.

Metabolic changes are more frequent in bulimic adolescents. Alterations were found, such as hyponatremia, hypokalaemia, prolongation of the QT interval, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, and purple, increase in cholesterol and triglycerides. Most of the aforementioned changes are reversible with the cessation of purgative behaviors or weight regain. The increase in DMO and the recovery of menstruation do not depend only on the recovery of weight. The need for minimum weight in the recovery of menstruation and an increase in DMO has been described. The pharmacological therapies under study were not more effective than weight recovery in terms of menstruation recovery and increased DMO.

**Conclusion:** The recovery of weight and the cessation of purgative behaviors are crucial for the recovery of homeostasis in these adolescents.

Keywords \*Metabolic \* Endocrine \* Adolescent\* Anorexia nervosa \* Bulimia nervos

## Acrónimos

AN - Anorexia Nervosa

ACTH - Hormona Adrenocorticotrópica

AMH – Hormona Antimulleriana

BN - Bulimia Nervosa

CRH - Hormona Libertadora de Corticotropina

DMO - Densidade Mineral Óssea

FSH – Hormona Folículo-estimulante

GH - Hormona de Crescimento

GLP-1 - *Glucagon-Like-Peptide-1*

GNRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

IGF-1 - Fator de Crescimento Semelhante a Insulina

IGFBPs - Proteínas de Ligação de IGF

IL-1 - Interleucina-1

LH – Hormona Luteinizante

IMC - Índice de Massa Corporal

PCA - Perturbações do Comportamento Alimentar

RANK - Recetor Ativador do Ligante do Fator Nuclear Kappa-B

RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-encefálica

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TSH - Hormona Estimulante da Tiróide

# Índice

## Conteúdo

RESUMO.....	II
ACRÓNIMOS.....	V
ÍNDICE .....	VI
LISTA DE FIGURAS .....	VII
LISTA DE TABELAS .....	VIII
INTRODUÇÃO .....	1
MÉTODOS .....	2
PERTURBAÇÕES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR .....	4
APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	4
Anorexia Nervosa: .....	4
Bulimia Nervosa:.....	4
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS .....	6
Eixo Hipotálamo- Hipófise- Tiróide.....	7
Regulação da Ingestão Alimentar .....	9
Eixo Hipotálamo–Hipófise-Suprarrenal .....	12
Eixo Hipotálamo – Hipófise – Gónadas.....	14
Eixo Hipotálamo-Hipófise-Hormona Crescimento .....	19
Metabolismo Ósseo.....	22
ALTERAÇÕES HIDRO-ELETROLÍTICOS .....	27
ALTERAÇÕES HEMATOPOIÉTICAS .....	27
ALTERAÇÕES DO SISTEMA DIGESTIVO .....	27
HIPERTROFIA DA PARÓTIDA (EDEMA DA PARÓTIDA).....	28
ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO E DOS LÍPIDOS .....	28
ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	29
ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS.....	30
METABOLISMO ENERGÉTICO .....	32
REALIMENTAÇÃO .....	33
TRATAMENTO .....	35
CONCLUSÕES.....	37
AGRADECIMENTOS .....	42
BIBLIOGRAFIA .....	43
ANEXOS.....	50

## Lista de Figuras

Figura 1- Etapas da seleção.....	3
Figura 2- Comparação entre peso necessário para retorno da menstruação e peso prévio.....	16

## Lista de Tabelas

Tabela 1- Patologias a excluir perante a suspeita de amenorreia funcional .....	15
Tabela 2- Alterações das IGFBPs com aumento de peso, fatores causais e consequências .....	20
Tabela 3- Determinantes da DMO .....	22
Tabela 4- Terapêutica usada em adolescentes .....	25
Tabela 5- Critérios de Internamento nas PCA em adolescentes.....	35

# Introdução

Os distúrbios do comportamento alimentar, apesar de apresentarem uma prevalência de apenas 0.5% (anorexia nervosa) e 0.1% (bulimia nervosa) são das patologias que mais afetam os jovens. Muitas das vezes os sinais e sintomas que os acompanham passam despercebidos numa fase inicial.<sup>1</sup>

A anorexia nervosa (AN) caracteriza-se por restrição alimentar e perda de peso, associando-se a um déficit energético, com uma resposta adaptativa que cursa com alterações dos eixos endócrinos.<sup>1</sup> Para além das adaptações endócrinas, temos uma série de complicações médicas associadas que podem igualmente constituir a apresentação clínica destes distúrbios.<sup>2</sup>

A bulimia nervosa (BN) caracteriza-se por episódios de compulsão alimentar e subsequente comportamento purgativo que tem repercussões ao nível do metabolismo e se associam a sinais clínicos, indicadores destes comportamentos.<sup>3</sup>

É importante que o clínico geral conheça a diversidade da apresentação clínica destes distúrbios, uma vez que frequentemente o seu diagnóstico diferencial não é evidente.

Dado o efeito sistémico destas doenças, é importante conhecer as suas alterações e repercussões no organismo, assim como as possibilidades da sua reversibilidade. De igual modo, um forte conhecimento destas doenças, pode ajudar a perceber melhor os seus mecanismos fisiopatológicos e deste modo encontrar possibilidades terapêuticas para estas alterações, precocemente na evolução destes distúrbios.

Com este trabalho, pretende-se fazer uma descrição das alterações endócrinas e metabólicas acompanhantes destas doenças, descrição da sua patogénese, a sua reversibilidade com o aumento de peso, e por fim dar a conhecer estratégias terapêuticas mais consensuais.

## Métodos

Foi seguida a metodologia aconselhada para a realização de revisões narrativas. Foi realizada uma pesquisa com recurso à *Pubmed*.

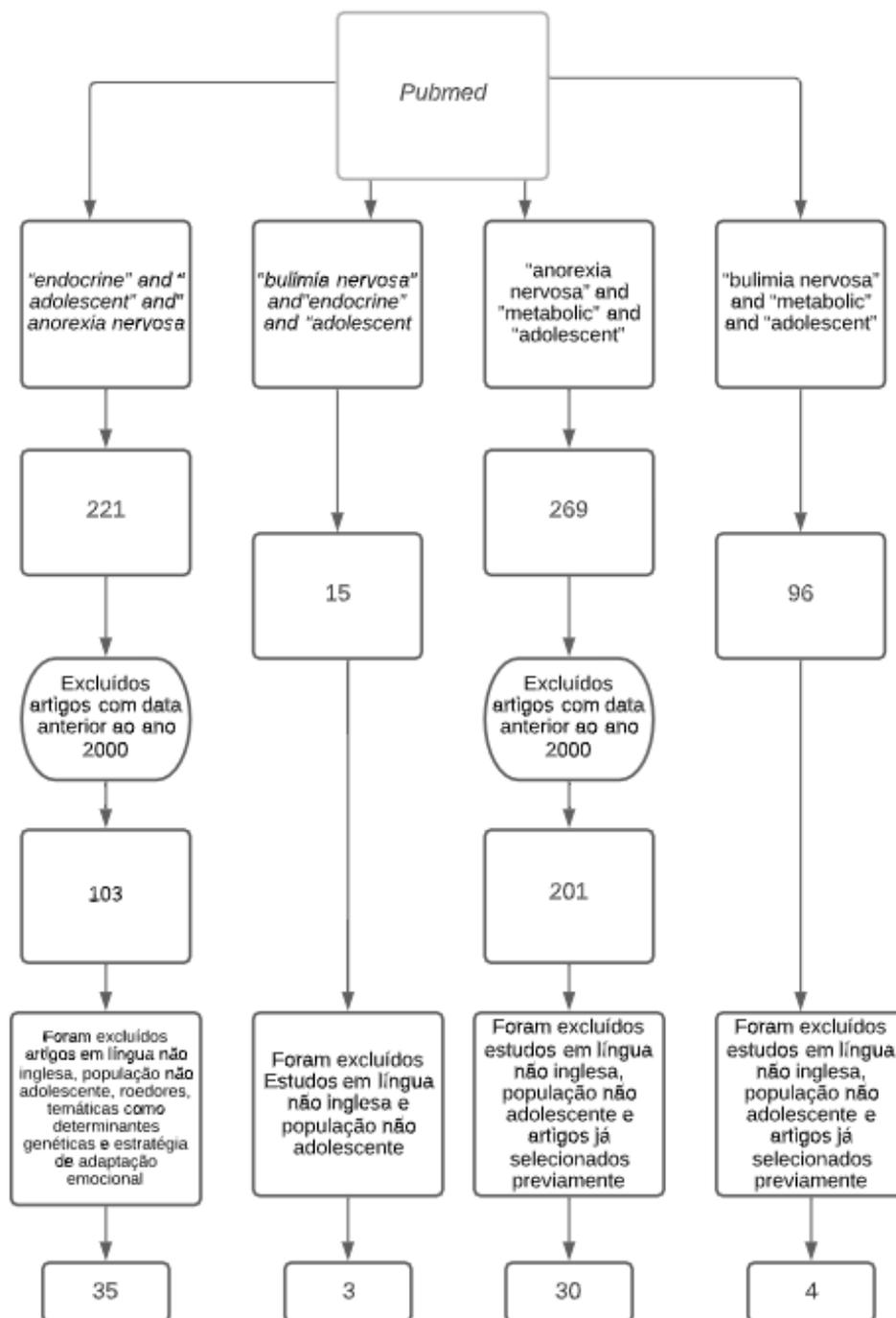
Foram usadas quatro equações de pesquisa, com posterior aplicação de critérios de exclusão. (Fig.1)

Foram usadas as palavras-chave “*endocrine*” and “*adolescent*” and “*anorexia nervosa*” das quais surgiram 221 resultados. Destes, foram excluídos artigos anteriores a 2000, resultando a pesquisa em 103 resultados. Destes, foram excluídos artigos em língua não inglesa, artigos cuja população de estudo não continham adolescentes, estudos em roedores, assim como temáticas relacionadas com determinantes genéticas e com estratégias de adaptação emocional. Desta forma, foram selecionados 35 artigos.

Foi realizada posteriormente a pesquisa, com a equação “*bulimia nervosa*” and “*endocrine*” and “*adolescent*” tendo sido encontrados 15 artigos. Excluindo os que não são escritos em língua inglesa e os que tem população não adolescente restam-nos 3 artigos.

Foi realizada a pesquisa “*anorexia nervosa*” and “*metabolic*” and “*adolescent*” e foram obtidos 201 resultados a partir de 2000. Excluídos os artigos em língua não inglesa, artigos cuja temática não se enquadrava no objetivo desta tese, estudos realizados em mulheres e ainda artigos que já tinham sido selecionados em pesquisa prévia foram selecionados 30 artigos, dos quais alguns incluem já a bulimia.

Por fim, foi realizada a pesquisa com “*bulimia nervosa*” and “*metabolic*” and “*adolescent*” e foram obtidos 96 resultados. Tendo sido utilizados os mesmos critérios de exclusão citados anteriormente foram selecionados 4 artigos.



**Figura 1- Etapas da seleção**

# Perturbações do Comportamento Alimentar

## Apresentação Clínica

### Anorexia Nervosa:

A AN caracteriza-se por uma perturbação da imagem corporal que leva a uma restrição alimentar progressiva e grave provocando perda de peso e desnutrição.<sup>4</sup>

Os critérios de diagnóstico relativos à AN consistem em:<sup>5</sup>

- 1) Restrição persistente da ingestão de energia
- 2) Medo intenso de aumento de peso
- 3) Perturbação na forma como o corpo é vivenciado, ou influência indevida da forma e do peso na autoavaliação.

Atualmente usam-se os critérios de diagnóstico de DSM-5.<sup>2</sup> Nesta última edição deixou de constar a presença de amenorreia para diagnóstico<sup>4</sup> e desta forma, foi possível incluir uma maior percentagem de homens.<sup>5</sup>

É importante realizarmos diagnóstico diferencial entre a AN e doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerosa), doença ulcerosa péptica, distúrbios da motilidade intestinal, acalasia, gastroparésia, distúrbios de má-absorção.<sup>6</sup>

É importante a distinção de doença pancreática, quando a apresentação clínica é compatível com náuseas, vômitos e aumento da amilase. Síndrome do cólon irritável, hepatites e patologia vesicular, são outros diagnósticos diferenciais importantes.<sup>6</sup>

### Bulimia Nervosa:

Falamos de BN quando ocorrem episódios recorrentes de compulsão alimentar seguidos de atitudes compensatórias. Durante os episódios de compulsão existe uma notória falta de controlo, mas nem sempre associada a uma ingestão de grandes quantidades de comida. Dentro do quadro de BN podemos fazer a distinção entre dois subtipos: purgativo e não purgativo. No purgativo temos presente o vômito autoinduzido e o uso de laxantes. No não purgativo encontram-se presentes práticas como o exercício físico excessivo.<sup>7</sup>

No que diz respeito à BN os critérios de diagnóstico prendem-se com:<sup>3</sup>

- 1) Ingestão de grandes quantidades de comida, num período curto de tempo comparativamente à população em geral

- 2) Sensação da falta de controlo sobre a alimentação
- 3) Comportamentos compensatórios
- 4) Os episódios compulsivos e compensatórios ocorrem em média pelo menos duas vezes por semana durante 3 meses
- 5) Influência indevida do peso/forma corporal
- 6) O doente não pode ter o diagnóstico de AN

No que diz respeito ao sexo masculino, ainda existem poucos dados sobre estes indivíduos. Encontra-se descrito um rácio de 1:10 indivíduos do sexo masculino/sexo feminino, com perturbações do comportamento alimentar. Particularmente em adolescentes do sexo masculino, a escassez de informação predomina, pelo que as principais ilações sobre o tema são feitas com base em estudos em indivíduos do sexo feminino.<sup>5</sup>

Indivíduos do sexo masculino são mais propensos a apresentar transtornos do tipo restritivo. A presença de testosterona é apontada como um fator protetor à presença de transtornos compulsivos. Exercício compulsivo é uma característica psicopatológica que predomina nestes distúrbios. Os comportamentos alimentares e de exercício compulsivo visam a obtenção de um corpo mais musculado. Este fator tem um forte impacto na dificuldade em associar este padrão de comportamento a adolescentes com perturbações do comportamento alimentar. Indivíduos do sexo masculino apresentam menos comorbilidades psicológicas. Contudo, quando apresentam comorbilidades psicológicas, o risco de suicídio nestes indivíduos é superior.<sup>5</sup>

## **Alterações Endócrinas**

A AN é caracterizada por um estado de desnutrição crónica. É acompanhada por alterações endócrinas com vista a preservação de energia.<sup>1</sup>

A BN embora curse com algumas alterações endócrinas, manifesta-se sobretudo por alterações metabólicas decorrentes dos comportamentos compulsivos e purgativos.<sup>1</sup>

Alterações endócrinas na AN serão exploradas nos subcapítulos subsequentes.

## Eixo Hipotálamo- Hipófise- Tiróide

A AN cursa com alterações endócrinas, uma das quais prende-se com alteração das hormonas tiroideias. Doentes com AN apresentam um padrão hormonal compatível com a síndrome da doença eutiroideia.<sup>1</sup> Estas adolescentes apresentam baixos níveis de triiodotironina (T3),<sup>1</sup> tiroxina (T4) normal ou baixa,<sup>8</sup> dependendo da gravidade do distúrbio. Apresentam níveis de Hormona Estimulante da Tiroide (TSH) normais, segundo alguns autores<sup>8</sup> e normais a baixos, segundo outros.<sup>1</sup> Clinicamente, a alteração ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide traduz-se em queda de cabelo, pele seca, hipotermia e bradicardia.<sup>9</sup>

Esta alteração, caracterizada predominantemente pela diminuição de T3, tem como objetivo conservar energia para as funções vitais, reduzindo assim a termogénese.<sup>10</sup> A disfunção hipotálamo-hipófise-tiróide nestes doentes, pode ser comprovada pela resposta retardada e atenuada da TSH após a administração de Hormona Libertadora de Tirotropina (TRH).<sup>4,8</sup>

Verifica-se ainda, em doentes com AN um aumento de T3 reversa pelo aumento da desiodação de T4 em T3 reversa, decorrentes do aumento da enzima desiodase do tipo 3 e redução da desiodase tipo 1.<sup>11</sup> Esta alteração enzimática decorre do aumento das catecolaminas.<sup>11</sup>

Contudo, verifica-se que adolescentes com AN apresentam níveis aumentados de T3 total e uma menor relação T4 total/T3 total, quando comparados com outras doenças que cursam com a síndrome da doença eutiroideia. Esta diferença pode refletir a existência de outros mecanismos fisiopatológicos influenciadores da diminuição de peso em adolescentes com AN e/ou composição nutricional diferente dos alimentos consumidos.<sup>12</sup>

Estas alterações tiroideias não necessitam de tratamento.<sup>2</sup> Com a recuperação nutricional as alterações tiroideias são recuperadas.<sup>4</sup> Pelo contrário o tratamento desta síndrome com a hormona tiroideia, levaria a uma perda de peso, que poderia potenciar o seu uso em doses excessivas.<sup>14</sup>

Estudos demonstram que adolescentes com BN após cessação dos comportamentos purgativos apresentam níveis de T4 total, T4 livre e T3 diminuídos, assemelhando-se a valores encontrados em adolescentes com AN durante o curso de doença.<sup>15</sup> Durante o curso da doença, nas doentes bulímicas as hormonas tiroideias são normais. Esta diferença de valores encontrada pode ser explicada por uma elevação das hormonas tiroideias e consequentemente da taxa metabólica devido aos comportamentos purgativos, durante o curso da doença.<sup>16</sup> Por sua vez, estes dados apontam-nos para uma inibição persistente do

eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Nestas adolescentes, valores diminuídos de T4 e T4 livre correlacionaram-se com piores resultados ao nível da terapia cognitivo-comportamental.<sup>17</sup>

## Regulação da Ingestão Alimentar

Várias hormonas interferem com a regulação do apetite e encontram-se alteradas na AN.<sup>1</sup>

A leptina, é uma hormona anorexígena, sintetizada no tecido adiposo e que atua no hipotálamo. Adolescentes com AN, apresentam diminuição de massa gorda, e consequentemente diminuição da leptina.<sup>14</sup> Por outro lado, o exercício compulsivo presente em adolescente com AN diminui a leptina.<sup>1</sup> Esta diminuição, visa o aumento da ingestão de alimentos e aumento do balanço energético.<sup>9</sup>

Estudos em adolescentes com AN demonstram que estes apresentam níveis séricos de leptina noturnos em média 71% menores que controlos,<sup>1</sup> aumento dos níveis do recetor de leptina solúvel e uma diminuição do índice leptina livre e da razão leptina / recetor de leptina solúvel.<sup>14</sup>

Estudos realizados em ratos e outros em mulheres demonstram que o exercício compulsivo pode ser provocado pela hipoleptinémia. Em ratos, a hipoleptinémia cursou com níveis significativos de hiperatividade que cessa com administração de leptina.<sup>1</sup>

A leptina gera pulso para a hormona libertadora de gonadotrofinas (GNRH) mediado pela kisspeptina.<sup>1</sup> Desta forma, a diminuição da leptina conduz a amenorreia.<sup>4,9</sup>

A leptina atua no metabolismo ósseo.<sup>4</sup> Apresenta um efeito direto sobre as células bipotenciais da medula óssea estimulando a proliferação e mineralização dos osteoblastos. A leptina inibe a geração dos osteoclastos, a proliferação de adipócitos e age como fator de crescimento para condrócitos.<sup>14</sup> Há estudos que sugerem um efeito central via sistema nervoso simpático deletério para o osso axial.<sup>13</sup> Outros sugerem um efeito estimulador periférico de leptina no metabolismo ósseo, com inibição de osteoclastos.<sup>1,10</sup> Contudo, estudos recentes apontam que a leptina tem impacto apenas na redução da densidade mineral óssea (DMO) em adultos e não em adolescentes.<sup>13</sup>

No processo de realimentação os níveis de leptina aumentam.<sup>18</sup> O processo de realimentação encontra-se associado a uma diminuição do recetor de leptina solúvel e a um aumento dos níveis de leptina.<sup>14</sup> Encontra-se descrita uma hiperleptinemia relativa, durante o processo de realimentação.<sup>4</sup> Supõem-se que a hiperleptinemia, possa contribuir para uma resistência ao ganho de peso durante o processo de realimentação.<sup>19</sup>

O reinício de menstruação coincide com aumentos significativos do índice de leptina livre, demonstrando a importância da biodisponibilidade da leptina na reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.<sup>1</sup> Contudo, nem sempre o aumento da leptina verificado no processo de realimentação é patognomónico da recuperação menstrual. Equaciona-se

distúrbios nutricionais, ingestão de gorduras e fatores psicológicos interfiram nos níveis de leptina plasmáticos.<sup>14</sup>

Em doentes com BN existe uma diminuição da leptina em jejum.<sup>15</sup> Nestes doentes os níveis de leptina não aumentam com a cessação dos comportamentos purgativos. Isto pode estar relacionado com uma inibição persistente do hipotálamo- hipófise-tiróide.<sup>15</sup> Esta inibição pode estar associada a uma redução do metabolismo basal e a uma tendência para o aumento de peso.<sup>15</sup>

A adiponectina é uma hormona produzida pelos adipócitos sensível à insulina, antiterogênica e com propriedades anti-inflamatórias. No que toca a alterações de adiponectina não existem dados consistentes quanto à sua variação.<sup>10</sup> Em alguns estudos são descritas como aumentadas e em outros encontram-se diminuídas ou normais. Estas diferenças podem estar relacionadas com ensaios que detetam isoformas circulantes diferentes de adiponectina.<sup>10</sup> Alguns estudos afirmam que níveis mais altos de adiponectina resultam em um comprometimento da secreção das gonadotrofinas.<sup>10</sup> A adiponectina pode ter um efeito positivo ou negativo sobre a formação do osteoblasto, suprimindo a génese do osteoclasto.<sup>1</sup> Encontra-se associada a níveis mais baixos de DMO na coluna em adultos e não em adolescentes.<sup>13</sup>

A grelina é uma hormona produzida pelas células gástricas<sup>10</sup> e encontra-se aumentada em adolescentes com AN.<sup>4</sup> A grelina contribui para um aumento da secreção de hormona do crescimento (GH) e hormona libertadora de corticotropina (CRH) com consequente manutenção da euglicemia. Estimula a ingestão de alimentos, através da forma acetilada assim como suprime as gonadotrofinas através da forma desacetilada.<sup>4</sup>

Após recuperação da AN, os níveis de grelina nestes adolescentes mantêm-se superiores comparativamente com adolescentes saudáveis.<sup>1</sup> A ausência de normalização da grelina após recuperação do peso, permite-nos inferir que esta elevação não se trata de uma adaptação fisiológica. O aumento da grelina verificado nestes adolescentes permite-nos inferir que estes apresentam uma resistência à grelina.<sup>1</sup>

A grelina provoca um aumento da atividade osteoblástica. Apesar de nos indivíduos saudáveis estar positivamente associada à DMO, esta associação não é encontrada em adolescentes com AN. Este fator deve-se provavelmente a uma resistência da grelina na AN.<sup>13</sup>

Pacientes bulímicos com o índice de massa corporal (IMC) semelhante a indivíduos saudáveis apresentam níveis de grelina superiores. Episódios de compulsão alimentar e comportamentos purgativos aumentam os níveis de grelina.<sup>15</sup>

O peptídeo YY (PYY) é uma hormona anorexigénica, secretada pelo intestino,<sup>2</sup> pelas células endócrinas do pâncreas e pelo estômago.<sup>20</sup> Induz saciedade pós-prandial. Estudos

afirmam que PYY pode intervir no processo de recompensa alimentar, ao nível do córtex orbito-frontal.<sup>20</sup> Encontra-se descrita como uma hormona reguladora da homeostase da glicose.<sup>20</sup> O PYY, inibe a atividade osteoblástica e aumenta a atividade osteoclástica.<sup>1</sup> Está associada a diminuição da DMO em adultos, mas não em adolescentes.<sup>13</sup> Em adolescentes relacionam-se com baixos níveis de marcadores de remodelação óssea.<sup>2</sup>

As concentrações PYY encontram-se descritas como elevadas, baixas ou normais em indivíduos com AN.<sup>2</sup> Pensa-se que a alteração dos valores encontrados se deva à presença de determinadas variáveis de confusão como a prática de exercício físico e à presença de diferentes isoformas do péptido.<sup>20</sup> Contudo são apresentadas como inversamente proporcionais com o IMC.<sup>20</sup>

Níveis elevados de PYY na AN podem contribuir para a diminuição da ingestão de nutrientes e psicopatologia nos distúrbios alimentares.<sup>1</sup> Os níveis persistem elevados apesar do ganho de peso.<sup>4</sup> Equaciona-se que esta elevação esteja relacionada com a patogénese da doença e não com uma resposta adaptativa à mesma.<sup>2</sup>

Em adolescentes bulímicas, alguns estudos descrevem que os níveis de PYY encontram-se aumentados, mas após normalização de comportamentos compulsivos e purgativos retornam à normalidade.<sup>15</sup> Noutros estudos os níveis de PYY são descritos como normais.<sup>21</sup>

Já o *Glucagon-Like-Peptide-1* (GLP-1), que é uma incretina derivada do produto de transcrição do gene de pró-glucagon, induz a saciedade e encontra-se diminuído na AN.<sup>4</sup>

Amilina é um péptido secretado pelas células pancreáticas em uma proporção molar de 1:1 com a insulina após as refeições. A amilina e a insulina encontram-se reduzidas na AN e estão associadas a baixos níveis de marcadores de formação óssea.<sup>13</sup>

Associação destas hormonas com o exercício, ainda não se encontra totalmente esclarecida. No caso da grelina, no contexto de competição é sugerido um aumento,<sup>9</sup> enquanto que, no contexto de exercício físico agudo verifica-se uma diminuição de grelina acetilada circulante.<sup>22</sup>

O PYY e adiponectina elevam-se com o exercício físico.<sup>9</sup>

Quanto à leptina verificam-se níveis diminuídos, com a prática de exercício físico. Ainda é desconhecida, se a diminuição da leptina é provocada pelo exercício físico, ou por uma diminuição da ingestão energética comparativamente ao grau de exercício.<sup>9</sup>

## Eixo Hipotálamo–Hipófise-Suprarrenal

Um terço dos adolescentes com AN evidencia uma estimulação crónica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.<sup>1,10</sup> Nestes doentes verifica-se um aumento de CRH e hipercortisolemia.<sup>1,10</sup> Os níveis de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), são normais em adolescentes com AN, evidenciando uma resposta de ACTH inferior neste eixo. A hipercortisolemia é decorrente de uma diminuição da clearance e aumento da semivida do cortisol.<sup>23</sup>

Estas adaptações devem-se ao stress de privação nutricional crónico<sup>1</sup> e tem como objetivo manter a euglicemia.<sup>24</sup>

O aumento de CRH, em parte deve-se à estimulação da grelina.<sup>1</sup> Por outro lado, a existência de um defeito hipotalâmico explica a hipersecreção do CRH.<sup>8</sup> Estudos em adolescentes com AN evidenciam uma supressão parcial do cortisol com dexametasona demonstrando uma perda do *feedback* negativo do eixo.<sup>10</sup> Desta forma, é equacionada a possibilidade de resistência do cortisol, como mecanismo causal destas alterações.<sup>8</sup> Por outro lado, estudos demonstraram que a semivida do cortisol é prolongada nestas adolescentes, podendo explicar uma hipercortisolemia concomitante com uma produção de cortisol normal decorrente de níveis de ACTH normais.<sup>14</sup> Assim, o aumento da semivida do cortisol, associada a uma produção de ACTH normal, mas com uma resposta inferior a CRH torna a hipersecreção de CRH o mecanismo patogênico mais provável das alterações verificadas neste eixo.<sup>8</sup>

A supressão diminuída do cortisol com dexametasona ou glicose nestes distúrbios pode ser explicada por características psicopatológicas como a depressão e stress, ao invés de uma resistência.<sup>9,24</sup> Doentes com Cushing e depressão sem presença de patologia do comportamento alimentar apresentam supressão diminuída do cortisol com dexametasona.<sup>9</sup>

A hipersecreção CRH conduz a uma diminuição dos níveis de FSH (Hormona folículo-estimulante) e LH (Hormona Luteinizante) que se traduz em alterações ao nível do desenvolvimento pubertário.<sup>9</sup> A hipersecreção de CRH contribui de forma proporcional para a redução da ingestão alimentar e perda de peso.<sup>8</sup> Este facto é provado pela evidência destes mesmos efeitos aquando da administração intracerebroventricular de CRH.<sup>9</sup>

Em doentes com AN, a secreção de cortisol raramente excede o dobro do normal.<sup>2</sup> Verifica-se uma preservação do ritmo circadiano em doentes com AN, contrariamente a bulímicas.<sup>8</sup> A hipercortisolemia ocorre em outros transtornos alimentares não especificados.<sup>24</sup>

Decorrentes da hipercortisolemia surgem algumas complicações<sup>24</sup> que se encontram enumeradas na tabela I, em anexo.

Em doentes com AN há um aumento de citocinas pró-inflamatórias com predomínio de interleucina-1(IL-1).<sup>25</sup> De salientar que o predomínio de IL-1, em situações de hipercortisolemia ocorre em doentes com AN contrariamente a outras situações de hipercortisolemia.<sup>25</sup>

O cortisol inibe a secreção de osteoprotegerina e aumenta a RANKL(Recetor ativador do ligante do fator nuclear kappa-B) que conseqüentemente aumenta a osteoclastogénese e a atividade osteoclástica. Desta forma a hipercortisolemia existente em adolescentes com AN diminui a formação óssea e aumenta a reabsorção óssea.<sup>1</sup>

Do ponto de vista farmacológico, não há abordagem para a hipercortisolemia, uma vez que estas terapias podem causar insuficiência adrenal e/ou perda de peso.<sup>1</sup>

A recuperação do peso implica uma redução na frequência do pulso de secreção de cortisol. É necessário um aumento de peso na ordem dos 10% para uma normalização da secreção de cortisol, independentemente do peso inicial.<sup>8</sup> As concentrações de cortisol permanecem elevadas por um período elevado, após a recuperação de peso. Esta desregulação persistente sugere que a alteração deste eixo está na génese da doença.<sup>1</sup>

Após a recuperação do peso as adolescentes apresentam um aumento de massa magra, assim como da percentagem de gordura corporal. Ocorre um aumento da percentagem de gordura do tronco e da relação entre a gordura do tronco e extremidades. Estas duas últimas relações em adolescentes, aproximam-se dos valores de adolescentes com peso normal, contrariamente a adultos, em que podem apresentar valores superiores aos controlos.<sup>13</sup> Um maior aumento de gordura no tronco está associado a uma maior concentração de cortisol basal<sup>10</sup> e é preditivo da recuperação da menstruação.<sup>10</sup>

Os efeitos da hipercortisolemia a longo prazo, ainda não se encontram bem estudados. O cortisol urinário e salivar, não são marcadores úteis para estudo a longo prazo. O cortisol capilar tem sido usado em estudos, como marcador a longo prazo.<sup>26</sup> Estudos demonstram a relação inversa entre cortisol e IMC, em mulheres sem AN. Estudos, em mulheres com AN apresentam valores diferentes comparativamente as mulheres saudáveis e hospitalizadas por outros motivos.<sup>26</sup> Esta diferença é atribuída ao facto de a AN cursar com distúrbios ao nível do folículo piloso.<sup>26</sup>

## Eixo Hipotálamo – Hipófise – Gónadas

As PCA cursam com alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. Estas alterações são mais típicas na AN comparativamente com BN. Estudos em bulímicas com alterações destas hormonas, demonstram diminuição da FSH, diminuição da LH, diminuição dos estrogénios e diminuição de androgénios.<sup>21</sup>

Na AN verifica-se uma diminuição da secreção de Hormona Libertadora de Gonadotrofina (GNRH) que se traduz em diminuição de LH e de FSH.<sup>2</sup> Nestas adolescentes, encontram-se descritos padrões de secreção de LH imatura.<sup>4</sup> Encontram-se descritos padrões de secreção de LH com fraca pulsabilidade<sup>1</sup> a padrões característicos da pré-puberdade com pulsos diminuídos.<sup>1</sup> Encontram-se igualmente descritos padrões de secreção de LH somente presentes durante o sono, típicos do início da puberdade.<sup>1,4</sup> Em mulheres com AN verificam-se pulsos de LH de amplitude muito baixa ou amplitude aumentada durante o sono, típico da pré-puberdade e início da puberdade.<sup>1,4</sup>

As causas para a diminuição da secreção de GNRH encontram-se descritas na tabela II, que consta em anexo.

A hipótese de disfunção hipotalâmica é sustentada pela ausência de resposta hipotalâmica ao clomifeno em mulheres com amenorreia. Por sua vez, a administração de clomifeno provoca uma resposta positiva ao nível das gónadas e da hipófise.<sup>27</sup>

As alterações ao nível do eixo-hipotálamo-hipófise-gónadas têm tradução clínica em amenorreia (primária ou secundária) ou menstruações irregulares.<sup>8,9</sup> Adicionalmente, quando os sintomas de AN se iniciam em idade pré-pubertária, resultam em atraso pubertário.<sup>8,14</sup> A sintomatologia da AN quando ocorre em idade pubertária, interrompe a puberdade e retarda o pico de crescimento.<sup>8,14,9</sup> Quando AN se inicia após a puberdade resulta em amenorreia secundária.<sup>8,9</sup> Adicionalmente, a disfunção hipotálamo-hipófise-gónadas traduz-se em alteração da DMO, abordada no capítulo seguinte.<sup>1</sup>

As menstruações irregulares espelham uma mudança no *status* de energia ao longo do tempo.<sup>2</sup> A irregularidade das menstruações deve-se à diminuição dos esteroides sexuais circulantes.<sup>4</sup> As menstruações irregulares são típicas de uma perda de peso menos grave, onde os indivíduos ainda apresentam reservas de gordura.<sup>9</sup>

A amenorreia surge em casos mais severos de perda de peso. Contudo, a amenorreia pode ocorrer na fase de ingestão alimentar desordenada, mesmo antes da perda de peso. Este facto, demonstra a ampla gama de sensibilidades do hipotálamo.<sup>27</sup> Este fator indica-nos que a resposta hipotalâmica é variável à sintomatologia psicogénica.<sup>27</sup>

Não está ainda estudado se estas alterações são primárias ou secundárias ao processo de desnutrição,<sup>8</sup> contudo aumento de LH e de FSH com a recuperação de peso sugere que a desnutrição é o mecanismo mais importante.<sup>8</sup>

O diagnóstico de amenorreia funcional numa adolescente com perturbações do comportamento alimentar, implica primeiramente exclusão de outras causas. A gravidez é um diagnóstico diferencial importante que deve ser excluído.<sup>28</sup> As patologias descritas na tabela seguinte devem de igual modo ser excluídas.<sup>29</sup> (Tabela 3)

**Tabela 1- Patologias a excluir perante a suspeita de amenorreia funcional**

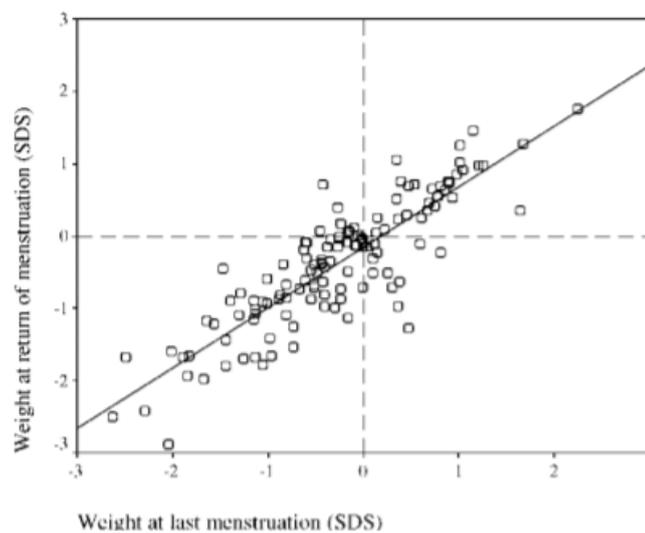
Patologias a excluir perante suspeita de amenorreia funcional
Alterações da Tiróide <sup>29</sup>
Distúrbios da Hipófise <sup>29</sup>
Hipofunção Adrenal <sup>29</sup>
Hiperfunção Adrenal <sup>29</sup>
Insuficiência Ovária <sup>29</sup>
Síndrome do Ovário Poliquístico <sup>29</sup>
Alterações Ginecológicas estruturais <sup>29</sup>

Deve ser solicitado TSH, tiroxina livre, prolactina, LH, FSH, estradiol, hormona anti mülleriana, testosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona. Faz-se uma Ressonância Crânio-encefálica (RM-CE) com contraste e cortes hipofisários e doseamento de 17-hidroxiprogesterona matinal, perante uma suspeita de hiperplasia adrenal congénita. Realiza-se a medição da DMO basal se amenorreia presente há mais de 6 meses.<sup>30</sup> Realiza-se a pesquisa de anomalias do trato mülleriano, através do exame físico, ecografia e RM, quando amenorreia primária.<sup>29</sup> Perante uma história de cefaleias, náuseas e vômitos deve-se solicitar uma RM-CE.<sup>29</sup>

Encontram-se descritas algumas associações com a recuperação da menstruação. O aumento de 90% do peso corporal, associa-se a um retorno da menstruação em 6 meses.<sup>8</sup> Todas as adolescentes ficam amenorreicas quando apresentam um peso equivalente a -3 DP.<sup>27</sup> Contudo, a amenorreia persiste após restauração de um peso normal em alguns casos.<sup>4,31</sup> O aumento da massa gorda encontra-se descrito como fator mais importante na recuperação menstrual comparativamente ao peso.<sup>2,27</sup> Adolescentes com percentagem de gordura corporal superior a 24%<sup>2</sup> e com recuperação de 20% da massa do tronco recuperam a menstruação.<sup>32</sup> Adolescentes com percentagem de gordura inferior a 18% não voltam a

menstruar.<sup>2</sup> Estudos sugerem que o status nutricional é outro fator importante na recuperação da menstruação e demonstram que 31% das adolescentes precisam atingir um peso superior ao médio da população para restaurar a menstruação.<sup>27</sup>

Foi realizado, um estudo em adolescentes que evidencia a importância de um peso mínimo, na recuperação da menstruação, aquando da realimentação. Concomitantemente, os resultados desse estudo demonstram que a recuperação da menstruação pode ocorrer com um peso inferior ou superior ao prévio. O gráfico abaixo apresentado ilustra este facto.<sup>33</sup> O uso na prática clínica deste gráfico seria importante para salientar a importância do ganho de peso junto das adolescentes, assim como da inexistência de um *cut-off* mínimo.<sup>27</sup>



**Figura 2- Comparação entre peso necessário para retorno da menstruação e peso prévio**

Desta forma, conclui-se que o IMC não é um bom preditor do retorno da menstruação. Têm sido descritos marcadores que ajudam a prever o retorno da menstruação, como FSH, inibina B e hormona antimulleriana (AMH).<sup>34</sup> A inibina é um marcador do desenvolvimento folicular, produzido pelo folículo sob a influência da FSH. Os níveis de inibina aumentam de forma progressiva com a recuperação do peso e antecipam o aumento de LH.<sup>27</sup>

A morfologia ovárica e o volume uterino são marcadores mais preditivos da recuperação menstrual que o retorno do IMC. Quando verificamos ecograficamente um folículo dominante, a menstruação é observada dentro de um mês, em 50% dos casos. Quarenta e um por cento das adolescentes que recuperaram 95% da relação peso/altura apresentam um folículo com aparência madura. O atraso entre a recuperação de peso e a recuperação completa da função menstrual pode ser devido a fatores nutricionais.<sup>27</sup> Se a doença persistir podemos observar ovários amorfos de pequeno volume. O ganho de peso

sem recuperação completa da função reprodutiva pode conduzir ao aparecimento de ovários poliquísticos. É fundamental este conhecimento, para diagnóstico diferencial entre estas situações e uma síndrome do ovário poliquístico.<sup>27</sup>

Encontra-se descrita uma associação entre valores superiores a 30 pg/ml de estradiol sérico e o retorno da menstruação.<sup>27</sup>

A leptina é um fator permissivo no início da puberdade e facilitador da secreção normal de gonadotrofinas.<sup>4,8</sup> Contudo, o aumento de leptina verificado na recuperação de peso não acarreta sempre a recuperação da menstruação.<sup>4,8</sup>

Na recuperação da amenorreia o peso é um fator crucial. Da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, resultam alterações do humor, alteração da função cognitiva.<sup>4</sup> A distribuição preferencial de gordura corporal na região do tronco influencia a psicopatologia das adolescentes com AN.<sup>32</sup> Estudos demonstram que um aumento de 0,40% da massa gorda do tronco está associado a uma melhor classificação nos exames de saúde mental.<sup>32</sup>

De um ponto de vista terapêutico da amenorreia e das comorbidades psicológicas, associadas à disfunção do eixo, existem algumas propostas terapêuticas descritas.<sup>4</sup>

Administração de metreleptina (análogo recombinante da leptina), causa retorno da menstruação em 70% das mulheres com amenorreia e induz ciclos ovulatórios em 40%.

Contudo, são precisos estudos em adolescentes. A metreleptina tem a desvantagem da redução da massa gorda.<sup>4</sup>

Com a terapêutica de reposição hormonal há reversão das comorbidades cognitivas e psicológicas.<sup>1</sup>

Os adesivos de estradiol melhoram a ansiedade independentemente das mudanças de peso em adolescentes. Os adesivos de testosterona de baixa dosagem (numa dose de 300mcg/dia) em mulheres sugere algum efeito ao nível do humor.<sup>1</sup>

A recuperação da menstruação conduz a recuperação das funções cognitivas, maior do que aquando da recuperação isolada do peso.<sup>1</sup>

Os Distúrbios do comportamento alimentar e alterações na menstruação ainda são frequentes seis anos após o acompanhamento destas adolescentes.<sup>35</sup> Desta forma equaciona-se que distúrbios nutricionais subtis, baixa ingestão de gorduras e os fatores psicológicos sejam persistentes. Uma das comorbidades a longo prazo encontra-se relacionada com a fertilidade. Mulheres com anorexia fazem mais tratamentos para fertilidade quando comparadas com controlos ou com bulímicas. Os transtornos alimentares cursam com sentimentos negativos durante a gravidez, assim como maior número de gravidezes não planeadas. A fertilidade masculina também se apresenta comprometida.<sup>2</sup> Estudos em homens

mostram, uma secreção reduzida LH, diminuição da FSH, normais concentrações de inibina, e diminuição de testosterona com efeitos negativos ao nível da composição óssea e corporal comparativamente com controlos.<sup>2</sup>

## Eixo Hipotálamo-Hipófise-Hormona Crescimento

A desnutrição presente na AN conduz a aumento da secreção da hormona libertadora da hormona de crescimento (GHRH).<sup>31</sup> O aumento de GHRH conduz a uma modificação na amplitude, sem modificação da frequência do pulso de Hormona de Crescimento (GH).<sup>14</sup> Em resultado do aumento de GHRH, há um aumento da secreção basal e pulsátil de GH em adolescentes com AN.<sup>27</sup> Este incremento tem como objetivo manter a euglicemia e mobilizar as reservas de gordura através da lipólise.<sup>1</sup>

As proteínas de ligação GH encontram-se reduzidas na AN. Esta redução deve-se a hipoinsulinémia, alterações da função tiroideia e/ou hipoestrogenismo, presentes nestas adolescentes.<sup>8</sup> Pensa-se que a proteínas de ligação GH sejam produzidas para além do fígado no tecido adiposo, dada a variação com o peso.<sup>8</sup> Há uma normalização das proteínas de ligação de GH aquando da recuperação do peso. Esta normalização indica que as alterações verificadas na AN são fruto de uma adaptação ao estado nutricional do indivíduo.<sup>2</sup>

O fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1) total e bioativo sofre alterações nestes distúrbios. Em alguns estudos, os níveis de IGF-1 são considerados normais,<sup>8,31</sup> contudo na maioria encontram-se reduzidos.<sup>8,10,11,31,36</sup> Esta redução sugere uma resposta adaptativa com vista a preservação de energia que seria usada no crescimento. A diminuição de IGF-1, deve-se à diminuição da produção hepática uma vez que este é produzido no fígado.<sup>11</sup> A diminuição da expressão do recetor hepático de GH é provocada pela diminuição das concentrações sistémicas da proteínas de ligação GH<sup>10</sup> e pela resistência de GH em consequência dos baixos níveis de insulina.<sup>1</sup>

Perante uma situação de recuperação de peso é unânime o aumento de IGF-1 livre.<sup>8,14,31</sup> Devido à resistência de GH, o tempo para que o aumento de IGF-1 ocorra pode ser prolongado. No que toca a IGF-2, os resultados são contraditórios. Alguns autores afirmam que os níveis de IGF-2 são normais no momento do diagnóstico e aumentam com a recuperação do peso. Em outros estudos são descritos como diminuídos, embora não de forma significativa e normalizam com a recuperação do peso.<sup>8</sup>

As proteínas de ligação de IGF (IGFBPs) encontram-se alteradas na AN, em consequência da desnutrição. Estas alterações ainda não se encontram totalmente conhecidas.<sup>8</sup>

Na tabela seguinte encontram-se descritas as alterações das IGFBPs na AN, a normalização com o peso, os fatores causais da alteração e as consequências das alterações destas proteínas. (Tabela 4)

**Tabela 2- Alterações das IGFBPs com aumento de peso, fatores causais e consequências**

Alteração da IGFBPs	Aumento de peso	Fatores causais da alteração	Consequências da alteração
Elevação de IGFBP-1 <sup>8,14,31</sup>	Normaliza <sup>8,14</sup>	Hipoinsulinismo <sup>8</sup> Aumento dos níveis de glucagon e glucocorticoides, Diminuição da glicose intracelular <sup>14,31</sup>	Favorece a movimentação dos IGFs para os tecidos onde atuam <sup>8</sup>
Elevação IGFBP-2 <sup>8,14,31</sup>	Normaliza <sup>8,14</sup>	Influência combinada da restrição calórica-proteica, Hipoinsulinismo, resistência ao GH <sup>8</sup>	Favorece a movimentação dos IGFs para os tecidos onde atuam <sup>8</sup>
Diminuição de IGFBP-3 <sup>8,14,31</sup>	Normaliza <sup>8,14</sup>	Restrição proteica devido à resistência de GH <sup>8</sup>	Impede a retenção de IGF no espaço vascular, favorecendo a diminuição dos níveis plasmáticos <sup>8</sup>
Diminuição de IGFBP-4 <sup>8,14,31</sup>	Não normaliza <sup>8,14</sup>		
Diminuição de IGFBP-5 <sup>8,14,31</sup>	Não normaliza <sup>8,14</sup>		

Clinicamente, as alterações neste eixo traduzem-se em alterações no crescimento longitudinal dos ossos em rapazes, resultando em estatura inferior aos seus pares.<sup>1,9</sup> Em meninas ainda não existem dados consistentes,<sup>1</sup> pois maioritariamente o crescimento já está completo no momento do diagnóstico.<sup>9</sup> Contudo, adultas do sexo feminino apresentam uma estatura diminuída comparativamente com controlos.<sup>9</sup>

A hormona GH estimula de forma independente a proliferação de osteoblastos.<sup>1</sup> Em adolescentes com peso saudável há associação entre GH e concentrações de marcadores bioquímicos de remodelação. Em adolescentes com AN, esta associação é perdida, facilitando a aposição óssea periosteal.<sup>13</sup>

Os níveis baixos de IGF-1 encontram-se associados a baixos níveis de marcadores de formação óssea, como a osteocalcina.<sup>1</sup> A diminuição de IGF-1 resulta em diminuição da DMO e níveis baixos de marcadores de formação óssea.<sup>10,36</sup> De igual modo, conduz a uma diminuição do complexo trimolecular. O complexo trimolecular é formado pela união entre IGFBP-3, IGF e a subunidade ácido-lábil (ALS).<sup>8,31</sup> Estas proteínas são todas dependentes de GH e reguladas pelo estado nutricional.<sup>31</sup> Trata-se de um complexo importante ao nível da formação óssea, onde são reguladas as ações dos IGFS.<sup>8</sup>

Na AN níveis mais elevados de GH não estão associados a uma relação gordura tronco/extremidades mais baixa como em adolescentes saudáveis. Os níveis de cortisol estão associados a uma redistribuição de massa magra em AN, contrariamente a controlos, favorecendo uma redução na massa magra nas extremidades. Como os níveis de cortisol estão aumentados na AN, alteração da distribuição da massa magra não é notória pois as hormonas têm efeitos opostos.

Encontra-se descrito nestes doentes, uma resistência nutricionalmente adquirida de GH,<sup>31</sup> em consequência da diminuição dos recetores hepáticos de GH e redução da proteína de ligação sérica GH.<sup>8,11</sup> Um valor alto de secreção de GH não gera secreção elevada de IGF-1<sup>27</sup> o que corrobora a hipótese de resistência. Este facto, encontra-se provado pela ausência de um aumento na concentração de IGF-1 após a administração de doses supra fisiológicas de GH.<sup>1</sup>

A ausência de aumento de marcadores de remodelação óssea perante o incremento de GH na AN evidencia resistência de GH ao nível ósseo.<sup>13</sup> A administração de IGF-1 aumenta a DMO da coluna e da anca na AN, contrariamente à administração de GH que não aumenta os marcadores de formação e reabsorção.<sup>10</sup> Esta resistência é revertida durante a realimentação e a recuperação de peso.<sup>1</sup>

A administração de IGF-1 pode ser uma opção terapêutica para diminuição da DMO, contudo pode ser prejudicial para o doente, pois conduz a uma diminuição de tecido adiposo.<sup>10</sup>

Na BN quando presentes alterações ao nível deste eixo, prendem-se com o aumento da hormona de crescimento.<sup>21</sup>

## Metabolismo Ósseo

Um estudo verificou que 25% das adolescentes com AN apresentam osteoporose,<sup>9</sup> enquanto que 50% das adolescentes apresentam osteopenia, no momento do diagnóstico.<sup>9</sup> Estudos demonstram que 36% dos indivíduos do sexo masculino, apresentam osteopenia com osteoporose ao diagnóstico.<sup>9</sup> Apenas 13.8% das adolescentes, apresentam uma DMO normal em todos os locais do esqueleto.<sup>8,37</sup> Para além da osteopenia e osteoporose, alterações da microarquitetura óssea e alteração do tamanho do osso são frequentes na AN.<sup>1</sup>

Em adolescentes com AN a diminuição da DMO relaciona-se com a diminuição da formação óssea e da reabsorção. Por sua vez, em adultos há um aumento dos marcadores de reabsorção e diminuição da formação óssea.<sup>13</sup>

A diminuição da DMO em adolescentes complica-se com o não atingimento do pico ideal de massa óssea.<sup>10</sup> A diminuição da DMO acarreta um risco de fratura, aumentado ao longo da vida. Estas adolescentes apresentam uma percentagem de fraturas superiores à da população. Quando a doença tem uma duração média de 5.8 anos este risco é até sete vezes superior.<sup>8</sup> Adolescentes com AN e DMO normais apresentam risco de fratura superior comparativamente com adolescentes saudáveis.<sup>13</sup> Este fator deve-se a alterações da microarquitetura óssea.<sup>1</sup> As fraturas em doentes com AN não surgem apenas como consequência de uma diminuição da DMO. As fraturas vertebrais em doentes com AN não se relacionam com a DMO da coluna, duração ou gravidade da doença.<sup>2</sup>

Os fatores presentes em adolescentes com AN que contribuem para a diminuição da DMO, encontram-se descritos na seguinte tabela. (Tabela 5)

**Tabela 3- Determinantes da DMO**

<b>Determinantes da diminuição da DMO</b>
Amenorreia
Peso
Diminuição da Massa Magra
Diminuição da Massa gorda
Níveis baixos de estrogénios e de testosterona
Níveis elevados de Cortisol

---

## Resistência à GH

### Níveis baixos de IGF-1

---

A amenorreia e os baixos níveis de estrogénio são os principais determinantes da diminuição da DMO.<sup>13</sup> A idade de início da amenorreia está relacionada com o grau de osteopenia, em adolescentes do sexo feminino.<sup>8,14</sup> Quanto maior a duração da amenorreia mais severa é a diminuição da DMO em meninas com AN.<sup>1</sup> A osteopenia é mais grave em casos que cursam com amenorreia primária.<sup>8</sup>

O Estrogénio e testosterona, são críticos para a acumulação óssea durante a adolescência.<sup>13</sup> O Estrogénio inibe a reabsorção óssea. Desta inibição resulta a inibição da secreção de citocinas inflamatórias e do RANKL e o aumento da secreção de osteoprotegerina. Em resultado destas alterações, há inibição da secreção de esclerostina, que inibe a diferenciação dos osteoblastos.<sup>1,13</sup>

Nos rapazes a aromatização de testosterona em Estradiol-17 $\beta$  inibe a reabsorção óssea. Essa aromatização tem efeitos ósseos anabólicos diretos.<sup>13</sup> O aumento da testosterona, em atuação conjunta com IGF-1 e GH contribuem para a aposição óssea periosteal.<sup>13</sup>

Esta inibição da reabsorção óssea ao nível do endóstio aumenta a espessura cortical. Desta forma é expectável que em raparigas com AN, os baixos níveis de estrogénio levem a aumento da reabsorção óssea endosteal e redução da área cortical do osso.<sup>13</sup> Estas doentes apresentam um aumento da área de secção trabecular, devido à diminuição da cortical. Apresentam uma menor DMO global, com uma maior separação das trabéculas.<sup>10</sup> A diminuição da DMO ocorre predominantemente na coluna e no osso trabecular.<sup>13</sup>

Os adolescentes do sexo masculino com AN têm maior envolvimento de osso cortical.<sup>10,38</sup> O colo do fêmur e a anca são as zonas particularmente afetadas.<sup>10</sup> Estes têm um risco de fratura da anca a longo prazo superior.<sup>38</sup> A diminuição da DMO nestes locais é provocada pelo baixo IMC e baixa massa magra, provocada por níveis inferiores de testosterona.<sup>13,38</sup> Os baixos níveis de testosterona estão mais relacionados com uma DMO baixa na coluna.<sup>13</sup>

O peso é outro fator interveniente na diminuição da DMO. Alguns estudos afirmam que, adolescentes com um IMC inferior a 17 apresentam primeiramente alterações ao nível da DMO da anca.<sup>39</sup> Outros defendem, que a perda de DMO depende unicamente da presença de anorexia e não do IMC.<sup>39</sup>

O uso do IMC reúne dados ambíguos quanto a valores expectáveis de DMO. Contrariamente, o uso do peso expectável de acordo com a altura, apresenta valores mais congruentes. Adolescentes cujo peso expectável para a altura se situa respetivamente acima e abaixo do ponto de corte 85% e 90%, apresentam valores distintos de DMO. Este facto é justificado pelas adolescentes, ainda se encontram a crescer e o IMC sofrer alterações.<sup>39</sup> Esta relação verifica-se ainda mais importante em adolescentes altas.<sup>39</sup>

A diminuição da massa magra é um preditor importante da estrutura óssea,<sup>13</sup> contudo as alterações na massa gorda são mais evidentes na diminuição DMO.<sup>13</sup> O músculo tem um efeito anabólico no osso através da carga mecânica e *crosstalk* hormonal.<sup>1</sup>

Um estudo revelou que adolescentes com AN apresentam uma densidade medular superior a grupos controlo e a mulheres recuperadas.<sup>13</sup> É evidenciada a relação recíproca entre a AN, o aumento de densidade medular óssea e a redução da força biomecânica do osso.<sup>13</sup> Adolescentes com AN apresentam diminuição da atividade do tecido adiposo castanho, como mecanismo de preservação de energia.<sup>13</sup>

Embora atividade física, por norma seja positiva para a saúde óssea pois conduz a aumentos no gasto de energia, nestas doentes devemos limitar a atividade do exercício para conservar as reservas de energia.<sup>13</sup>

O aumento da massa magra é um forte preditivo da recuperação da DMO.<sup>13</sup> Quando a recuperação de peso não ocorre, as doentes continuam a perder DMO.<sup>2,13</sup> Ocorre com uma taxa de 2.6% na coluna e de 2.4% na anca.<sup>2</sup> Em doentes não recuperados, o subtipo compulsão/ purgação apresenta uma diminuição da densidade mineral óssea inferior ao tipo restritivo.<sup>8</sup> Indivíduos com AN e comportamentos purgativos apresentam um nível mais alto de reabsorção óssea.<sup>8</sup>

Com a recuperação do peso, ocorre um aumento da DMO preferencialmente ao nível da anca.<sup>2</sup> Encontra-se estipulado o objetivo de peso superior a 90% do peso corporal ideal, seguido pela sua manutenção.<sup>10</sup> No processo de hiperalimentação, ocorre um aumento de IGF-1 e consequentemente de osteocalcina, levando ao início de formação óssea. No início do processo de realimentação a formação óssea ainda está prejudicada pelo défice de cálcio e aminoácidos.<sup>8</sup>

Se a recuperação da massa gorda e magra forem incompletas, podemos ter um défice remanescente do tamanho do osso. Contrariamente, não temos défice de DMO, pois o estrogénio tem um papel mais predominante na DMO.<sup>8</sup> O tamanho do osso é mais influenciado pela massa gorda e magra.<sup>8</sup>

A recuperação espontânea da menstruação leva a um aumento de 20% da massa óssea em relação ao momento diagnóstico.<sup>14</sup> Esta recuperação encontra-se associada a um

ganho preferencial de DMO na coluna.<sup>2</sup> Quanto à geometria óssea, à microarquitetura, e às estimativas de força e risco de fratura, ainda faltam alguns dados sobre o impacto do ganho de peso e/ou recuperação da menstruação.<sup>10</sup>

Existem alguns estudos realizados em adolescentes relativos a terapêutica farmacológica a ser usada na diminuição da DMO. Na tabela seguinte encontram-se resumidos os resultados desses estudos. (Tabela 6)

**Tabela 4- Terapêutica usada em adolescentes**

<b>Tratamento</b>	<b>Resultados</b>
Substituição com estrogénios <sup>8,10,13</sup>	Não eficaz <sup>8,10,13</sup>
Reposição fisiológica de estrogénios através do adesivo transdérmico de 17-β-estradiol de 100 µg (com acetato de medroxiprogesterona oral cíclico 2,5 mg diariamente durante 10 dias de cada mês) <sup>8,10,13</sup>	Aumenta DMO coluna e anca; previne a diminuição da DMO em adolescentes com AN não tratadas <sup>8,10,13</sup>
Substituição com androgénios na forma de testosterona ou Desidroepiandrosterona (DHEA) <sup>10</sup>	Não eficaz, faltam dados em indivíduos do sexo masculino e feminino <sup>10</sup>
Administração de IGF-1 humano recombinante <sup>8</sup> na dose 30 mg /kg <sup>13</sup>	Aumento nos níveis de marcadores de formação óssea, como pró-colágeno tipo 1 N-terminal (P1NP) <sup>8,13</sup>
Bifosfonatos <sup>10,14</sup>	Sem aumentos na DMO ao nível da coluna <sup>10,14</sup>
Cálcio e vitamina D (1300 mg de cálcio elementar e 600 UI de vitamina D) <sup>10</sup>	Importante a suplementação, mas isolada não apresenta benefício <sup>10</sup>

O uso de estrogénio oral não é eficaz, na medida em que diminui a produção hepática de IGF-1 contribuindo desta forma para a diminuição da DMO.<sup>8</sup>

A terapia de reposição hormonal usando 17β-E2 transdérmico (100 mg por dia) com progesterona cíclica (progesterona micronizada, 100–200 mg por dia durante 12 dias de cada mês) pode ser considerada em adolescentes com AN cuja DMO é baixa e diminui ao longo

do tempo, após tentativa de aumento do peso.<sup>13</sup> A reposição fisiológica de estrogénios através do adesivo transdérmico de 17- $\beta$ -estradiol de 100  $\mu$ g (com acetato de medroxiprogesterona oral cíclico 2,5 mg diariamente durante 10 dias de cada mês), apesar dos aumentos ao nível da DMO não trata as outras anomalias.<sup>8,10,13</sup>

Perante um adolescente com AN e diminuição da DMO, devem ser suplementados com cálcio e vitamina D (1300 mg de cálcio elementar e 600 UI de vitamina D). A suplementação por si só não é eficaz no aumento DMO.<sup>13</sup>

Apesar do aumento da DMO, com reposição de estrogénios, esta continua inferior, quando comparada com adolescentes saudáveis.<sup>10</sup> A osteopenia é irreversível, quando as adolescentes se mantêm em amenorreia, apesar da reposição de estrogénios.<sup>14</sup> A administração de estrogénios, é eficaz na redução da ansiedade e na prevenção de dimorfismos corporais.<sup>10</sup>

De salientar que os bifosfonatos diminuem a reabsorção óssea, que já se encontra diminuída em adolescentes. Daí serem eficazes em adultos e não em adolescentes.<sup>13</sup> Por outro lado tem uma semivida muito longa, daí o seu uso ser preocupante em adolescentes e mulheres em idade reprodutiva.<sup>1</sup> Em adolescentes um estudo com alendronato evidenciou uma melhoria na DMO na anca e não coluna.<sup>10</sup>

A leptina aumenta os marcadores de formação óssea. Contudo, apenas temos estudos em mulheres e esta conduz a uma diminuição do peso.<sup>10</sup>

Administração de IGF recombinante humano na dose 30 mg /kg estimula a formação de marcadores de formação óssea por dia.<sup>8</sup> Contudo ainda não é conhecido o benefício da administração de IGF-1 recombinante ou de GH recombinante no aumento da DMO.<sup>8,10</sup> De salientar, que estudos demonstram que a administração de doses suprafisiológicas de GH humano recombinante em mulheres adultas com AN não aumentam os níveis de IGF-1 ou os níveis de marcadores de remodelação óssea corroborando ainda mais o conceito de resistência ao GH.<sup>13</sup> Pondera-se que IGF-1 possa ser ainda mais eficaz no aumento da densidade óssea nessa população mais jovem, dado que os níveis de IGF-1 costumam atingir o pico durante a adolescência.<sup>10</sup>

## **Alterações Hidro-eletrolíticas**

As PCA cursam com Hiponatremia e Hipocaliemia, mais comuns na BN do que na AN.<sup>40</sup>

A hipocaliemia, surge na consequência de uso abusivo de diuréticos e/ou laxantes e/ou de vômitos. É acompanhada de acidose metabólica hiperclorêmica quando há abuso de laxantes.<sup>28</sup> É acompanhada de alcalose metabólica hipoclorêmica na presença vômitos.<sup>28,40</sup> Quando grave, a hipocaliemia pode causar insuficiência renal, necessitando de hemodiálise.<sup>28</sup>

A hiponatremia é mais comum nos doentes que bebem muita água. A ingestão de água tem como objetivo obtenção de saciedade ou aumento do peso antes da consulta médica.<sup>40</sup> Arritmias cardíacas e convulsões são complicações potencialmente fatais destes desequilíbrios eletrolíticos.<sup>40</sup>

Hipofosfatemia é outro dos distúrbios que podem ocorrer nas PCA, contudo é mais típico da AN.<sup>40</sup> Durante a realimentação, a hipofosfatemia pode ser agravada se o fosfato e a tiamina não forem repostos adequadamente.<sup>40</sup>

## **Alterações Hematopoiéticas**

Do ponto de vista hematológico, na AN pode coexistir leucopenia, anemia, trombocitopenia, decorrentes de uma hipoplasia medular.<sup>40</sup> A leucopenia não aumenta o risco de infecção. As discrasias mencionadas anteriormente, resolvem-se com a reversão da desnutrição.<sup>28</sup> Doentes desnutridos tipicamente têm uma velocidade de sedimentação baixa, geralmente inferior a 5 mm.<sup>28,41</sup> Leucócitos, linfócitos, células CD3 + e NK encontram-se diminuídas, embora dentro da normalidade, em pacientes com AN.<sup>42</sup>

## **Alterações do Sistema Digestivo**

Adolescentes bulímicas, em consequência dos comportamentos purgativos, apresentam uma maior incidência de patologias como refluxo, esofagite e hematemese. Em casos graves podem apresentar ruptura esofágica e pseudomediastino. Na consequência de compulsão alimentar, o enfartamento pós-prandial é frequente em bulímicas.

Adicionalmente, a compulsão alimentar aumenta o risco de dilatação gástrica. Pode ocorrer pancreatite nas bulímicas, embora de forma rara.<sup>28</sup> Os comportamentos compulsivos e purgativos elevam a amilase.<sup>41</sup>

Na AN há diminuição das enzimas hepáticas e o aumento da creatinina cinase. Com a recuperação do peso estes valores voltam à normalidade.<sup>40</sup> O síndrome da artéria

mesentérica e isquemia intestinal são complicações que podem ocorrer em doentes anoréticas. O síndrome da artéria mesentérica ocorre devido à compressão do duodeno pela aorta abdominal e pela artéria mesentérica superior. A compressão do duodeno é facilitada pela perda de gordura ao redor da artéria mesentérica.<sup>43</sup> A isquemia intestinal associa-se a desnutrição e a hipotensão. A isquemia intestinal é agravada pela impactação fecal, em consequência de obstipação.<sup>43</sup>

A obstipação é um sintoma típico da AN.<sup>40</sup> A obstipação não se encontra associada a determinados valores de IMC, nem subtipos de anorexia.<sup>44</sup> O uso de laxantes, a disfunção do pavimento pélvico e da motilidade gastrointestinal são causas de obstipação em AN.<sup>43</sup> A disfunção da motilidade gastrointestinal é provocada pelo uso de anticolinérgicos.<sup>40</sup> Alguns estudos demonstram que doença celíaca pode estar associada a anorexia não sendo fácil o diagnóstico diferencial entre elas.<sup>43</sup>

As bactérias da microbiota intestinal atuam no eixo intestino-cérebro e alteram a função cerebral e o controlo do apetite. Equaciona-se se estarão na gênese dos transtornos alimentares.<sup>40</sup> O uso de probióticos ou fármacos com mecanismo de atuação ao nível da microbiota intestinal podem ser usados como adjuvantes. O facto das alterações da microbiota persistirem após resolução da AN, corrobora a utilidade destes adjuvantes.<sup>40</sup> Um predomínio de *Lachnospiraceae* na microbiota intestinal em adolescentes associa-se a uma duração mais curta de internamentos.<sup>45</sup>

## **Hipertrofia da Parótida (edema da parótida)**

A Hipertrofia associada à parótida acontece na bulimia. Os sinais que nos devem fazer equacionar que é bulimia são erosões dentárias, alterações na pele (feridas, cicatrizes) ao nível do dorso da mão (Sinal de Russel) e ainda uma alcalose hipocaliémica.<sup>46</sup> Os casos onde estes sinais estão presentes tendem a ser mais graves.<sup>47</sup>

## **Alterações do Metabolismo dos Hidratos de Carbono e dos Lípidos**

Na AN é típica a presença de hipoglicémia.<sup>40</sup> No que toca aos níveis de colesterol e triglicéridos, existem vários estudos que demonstram a sua relação com a AN e com a psicopatologia da doença.

Adolescentes com AN apresentam colesterol e triglicéridos elevados, que normalizam com a recuperação do peso.<sup>48</sup> Com a realimentação, há aumento da síntese de colesterol e diminuição do nível de partículas contendo apo B. Esse perfil foi observado no hipotiroidismo. Um mecanismo de adaptação celular à ingestão calórica muito baixa pode ser

responsável por estas anomalias. A evolução dos níveis de lipoproteínas B é diferente e pode estar ligada a níveis mais elevados de insulina associados à realimentação.<sup>49</sup>

Fatores como grau de emagrecimento, idade e hipotireoidismo parecem influenciar estes níveis.<sup>50</sup> Níveis de colesterol mais baixos estão associados a sintomas depressivos mais graves, comportamentos auto-lesivos e ideação suicida.<sup>50</sup>

Existem algumas associações descritas quanto a preditores de comportamentos de transtorno alimentar em criança. Crianças que aos 7 anos apresentavam lipoproteína de baixa densidade, colesterol ou triglicéridos elevados apresentam uma probabilidade menor de AN aos 18 anos. A relação descrita anteriormente é independente do IMC.<sup>48</sup> Crianças com colesterol e ácido linoleico mais elevado aos 7 anos de idade apresentam maior risco de compulsão alimentar, aos 16 anos. O ácido linoleico é proveniente da dieta. Desta forma, se equaciona que as bulímicas tenham uma alimentação desordenada já aos 7 anos.<sup>48</sup> As crianças que aos sete anos apresentam IMC inferior comparativamente com os seus pares, tem uma probabilidade superior de desenvolver AN, na adolescência. Crianças com IMC superior aos 7 anos, tem maior probabilidade de bulimia, somente aos 16 anos.<sup>48</sup>

AS PCA são duas vezes mais frequentes em adolescentes do sexo feminino com Diabetes tipo 1 (DM1). As PCA podem ser subdiagnosticadas em adolescentes com diabetes com controlo metabólico instável. Indivíduos com DM1 quando tem anorexia apresentam um maior número de complicações.<sup>51</sup>

## **Alterações Cardiovasculares**

Ao nível do ECG podem ser visíveis complexos de baixa voltagem, prolongamento do intervalo QT, anormalidades de onda T, depressão do segmento ST, bloqueio aurículo-ventricular cardíaco de primeiro e de segundo grau e várias arritmias ventriculares.<sup>52</sup>

O prolongamento do intervalo QT é uma alteração típica dos distúrbios do comportamento alimentar.<sup>40</sup> É associado a distúrbios hidro-eletrolíticos e a efeitos colaterais de medicamentos psicotrópicos.<sup>40</sup> É mais comum em adolescentes bulímicas<sup>53</sup> e um fator de risco para arritmias graves,<sup>40</sup> quando atingem valores de dispersão superiores a 100ms.<sup>53</sup> Perante um prolongamento do intervalo QT é importante fazer um doseamento de eletrólitos. De igual forma é imprescindível a suspensão de medicamentos que prolonguem o intervalo QT como amitrisol, ziprasidona, citalopram perante um QT prolongado.<sup>40</sup>

O prolapso da válvula mitral e tricúspide são comuns em doentes com AN. Melhoram com a recuperação do peso.<sup>40,52</sup> O derrame pericárdio é comum em doentes muito desnutridos e associam-se a perda de massa muscular cardíaca.<sup>40,52</sup> É necessária, a realização de um ecocardiograma de rotina para evidência de derrame.<sup>54,55</sup> Estes derrames são pequenos,

assintomáticos e não resultam em comprometimento hemodinâmico. Regridem com o processo de realimentação dos pacientes.<sup>55</sup> Se severos, devem ser usados diuréticos.<sup>40</sup> É rara a necessidade de uma pericardiocentese, no contexto de um derrame pericárdico.<sup>55</sup>

Doentes com AN apresentam bradicardia e hipotensão, em consequência da desnutrição e ativação do sistema parassimpático.<sup>43</sup> A causa da bradicardia e hipotensão é desconhecida. Equaciona-se que a redução na sensibilidade cardíaca à atividade modulatória do sistema autonómico ou um dano neste, possam ser a causa. O neuropéptido Y diminui a atividade cardíaca e a frequência cardíaca.<sup>56</sup> Deve ser realizada telemetria se frequência inferior a 35 bpm.<sup>40</sup>

As taquiarritmias ocorrem quando está presente uma desnutrição grave e de longo prazo. Elas podem cursar com altas taxas de mortalidade e até paragem cardíaca.<sup>57</sup> A taquicardia pode indicar um mecanismo compensatório cardíaco para uma insuficiência cardíaca congestiva. A taquicardia ocorre durante a realimentação na anorexia nervosa grave.<sup>43</sup> Após processo de realimentação anormalidades funcionais são revertidas.<sup>52</sup>

A presença de cardiomiopatia é mais frequente no contexto de bulimia.<sup>28</sup> O uso de *ipecac* (fármaco mucolítico que já foi amplamente usado e que tem uma ação emética rápida) pode levar a uma cardiomiopatia irreversível. Inicialmente, traduz-se por uma taquicardia, um intervalo QTc prolongado, ondas T invertidas e segmentos ST deprimidos.<sup>41</sup>

A remodelação ventricular está presente em um subgrupo de adolescentes com anorexia nervosa com comportamentos purgativos e tensão segmentar atípica diminuída. Desta forma, os comportamentos purgativos em doentes com AN, parece conferir-lhes um risco maior.<sup>53</sup>

O aumento de lipídios e citocinas inflamatórias verificado nestes doentes sugere um risco aumentado de doença coronária arterial.<sup>58</sup>

## **Alterações Neurológicas**

A nível cerebral, na maioria das regiões verifica-se um hipometabolismo da glicose.<sup>59</sup>

Anomalias na estrutura do cérebro foram associadas a baixo peso corporal e níveis de cortisol elevados. Alguns défices cognitivos foram associados à perda da função menstrual.<sup>28</sup>

Os doentes com AN apresentam uma atrofia da massa cinzenta e branca. Esta atrofia está associada com o menor peso absoluto à admissão e maior duração da doença.<sup>40</sup> Ainda não se encontra estudado se esta atrofia é reversível, contudo alguns estudos apontam que não.<sup>43</sup> Em pacientes com AN que recuperaram, foram ainda encontrados défices de substância branca e cinzenta. De igual modo, foi observado um aumento de líquido cefalorraquidiano na ressonância magnética.<sup>28</sup> As reduções ao nível da substância branca e

alterações no cerebelo são os fatores que melhor indicam o prognóstico da doença a um ano.<sup>28</sup>

Foi descrito um aumento da atividade no córtex frontal. Este aumento pode estar relacionado com uma tentativa de regular a emoção associada a estímulos inadequados.<sup>28</sup>

O córtex-orbito-frontal medial encontra-se envolvido na percepção da agradabilidade dos estímulos. O córtex-orbito-frontal lateral avalia os estímulos de punição e se uma mudança de comportamento é desejável.<sup>60</sup>

O lobo parietal é o mais envolvido e onde ocorre diminuição do metabolismo. Encontra-se relacionado com recompensas alimentares e saciedade. Isto pode explicar a auto-percepção inadequada que estas doentes têm do próprio corpo.<sup>60</sup> Em bulímicas foi encontrada esta diminuição de igual forma.<sup>59</sup>

Ocorre um aumento da captação de fluorodesoxiglucose ao nível do putâmen.<sup>60</sup>

No que diz respeito ao hipocampo-amígdala encontra-se descrito um metabolismo aumentado. Este fator pode estar associado ao medo de engordar. O metabolismo no hipocampo-amígdala é responsável por uma auto-percepção corporal errada e uma distorção dos estímulos alimentares.<sup>60</sup>

Alterações na ínsula associam-se a uma insatisfação e distorção da imagem corporal e falta de reconhecimento dos sintomas de desnutrição (por exemplo, uma falha em responder apropriadamente à fome). Alterações na ínsula se associam a uma consciência interoceptiva perturbada com pouca motivação para mudar estes comportamentos.<sup>60</sup>

Alguns estudos sugerem que alterações nos recetores GABA e défice de estrogénios justificam ansiedade, rigidez, dificuldades de aprendizagem em jovens com AN.<sup>43</sup>

Ao nível dos circuitos neuronais há alterações descritas nos circuitos límbico e cognitivo, na atenção seletiva, no planeamento e regulação eficaz dos estados afetivos.<sup>60</sup> Essas regiões conectam-se e resultam na decisão de “comer” ou “não comer”. A falha destes circuitos pode estar na consciência de sensação agradável do paladar e resultar na ocorrência de AN.<sup>60</sup>

No que diz respeito à capacidade olfativa, ainda existem alguns dados controversos. Um estudo, sugere que há uma maior capacidade olfativa nestes distúrbios, quer antes, quer após recuperação de peso. Ainda existem outros estudos que indicam que o limiar de odor, pode ser prejudicado por neuropatia periférica induzida por desnutrição.<sup>61</sup> Por fim, outro estudo não descreve alteração olfativa, menciona somente alteração da capacidade gustativa relativa a doces, no caso da AN. Outros estudos, apresentam associação entre desnutrição, comportamentos purgativos e hipogeusia.<sup>61</sup>

## **Metabolismo Energético**

Na AN é aparente um balanço energético negativo.<sup>62</sup> Na AN o gasto energético total é semelhante a controlos, enquanto que, a taxa metabólica em repouso é superior comparativamente a controlos.<sup>62</sup> A compulsão alimentar e os comportamentos purgativos aumentam o gasto energético total dos doentes para níveis normais.<sup>62</sup> Na literatura existem poucos estudos sobre a relação entre o gasto energético em repouso e atividade física.

## Realimentação

O síndrome de realimentação define-se como a diminuição nos níveis de fósforo sérico (acompanhados ou não da diminuição de potássio ou magnésio) e disfunção orgânica em consequência de qualquer uma das diminuições citadas anteriormente e/ou devido a deficiência de tiamina. Ocorre nos 5 dias após a reintrodução das calorias.<sup>63</sup>

A hipofosfatémia ocorre durante o processo de realimentação.<sup>52,63</sup> É importante manter os níveis séricos de fosfato dentro da normalidade, através da suplementação oral do mesmo.<sup>43</sup> A hipofosfatémia é um importante indicador de risco do síndrome de realimentação. Perda abrupta e grave de peso, assim como a duração da doença são fatores de risco para o síndrome de realimentação.<sup>43</sup> As alterações cardíacas, o delírio e os distúrbios eletrolíticos podem surgir no síndrome de realimentação.<sup>63</sup>

Os protocolos de realimentação de baixa ingestão de energia inicial, começam a alimentação com valores inferiores a 1.400 kcal por 24 horas.<sup>63</sup> Este protocolo, normalmente não acarreta aumento do peso nos primeiros 7 dias.<sup>52</sup> De igual modo, traduz-se em internamentos hospitalares prolongados e “em síndrome da subalimentação”.<sup>63</sup> Consiste em consumos de energia baixos a moderados entre 600 e 1.600 kcal por dia (ou 5-40 kcal / kg / d) com avanços calóricos lentos.<sup>63</sup> O objetivo deste protocolo é o aumento entre 0.9-1.4 kg por semana. Em doentes com hospitalização parcial o objetivo é apenas de 0.5 a 0.9 kg por semana. Em doentes tratados somente em ambulatório o objetivo é de 0.2 a 0.5 kg por semana.<sup>52</sup>

Uma das formas, que se pensava que diminuía este risco, eram os protocolos de realimentação de baixa ingestão inicial.

Durante o processo de realimentação os pacientes experimentam aumentos dinâmicos nas necessidades de energia.<sup>63</sup> Este dinamismo deve-se à mudança do substrato catabólico para anabólico e aumento da termogénese induzida pela dieta e em repouso.<sup>63</sup> Na reabilitação nutricional, uma vez que as necessidades são dinâmicas, o uso de tabelas que estimam o gasto energético em repouso não são recomendadas. Assim sendo, o julgamento clínico é uma melhor abordagem para o cálculo anteriormente mencionado.<sup>45</sup> As necessidades de energia durante o processo de realimentação a curto prazo foram estimadas em 80 kcal / kg / dia, o que corresponderia a 3600 kcal / dia em um doente com 45 kg, em um estudo.<sup>63</sup>

Recentemente, alguns estudos indicam que o protocolo de alta ingestão de energia inicial é viável e não está associado a síndrome de realimentação. Este protocolo implica a monitorização médica e a suplementação com fosfato e tiamina.<sup>63</sup> O mesmo cursa com rápida

normalização de alguns valores e do peso.<sup>40</sup> Estudos realizados em adolescentes pouco desnutridas submetidas ao protocolo de alta ingestão de energia inicial demonstraram que o protocolo é eficaz na recuperação do peso. Destas adolescentes, apenas 3.5% precisaram de suplementação de fosfato durante o processo de realimentação.<sup>64</sup>

O protocolo de alta ingestão de energia inicial inicia a nutrição em 1.900 kcal e atingem 2.400 kcal no quinto dia. A segurança do protocolo de alta ingestão alimentar não está completamente estabelecida, pois faltam estudos prospectivos principalmente em doentes gravemente desnutridos.<sup>63</sup> Durante o período de anorexia, há um aumento das concentrações dos metabolitos devido à lipólise, proteólise e gliconeogénese. A recuperação de peso a curto prazo aumenta os desvios metabólicos em pacientes com AN.<sup>65</sup>

É equacionada a relação entre uma ingestão de menor percentagem de hidratos de carbono a uma redução do síndrome de realimentação.<sup>40</sup> Alguns estudos defendem que o consumo de uma maior proporção do total de calorias, está associada ao ganho de peso em adolescentes com AN.<sup>66</sup> Estes doentes devem ser suplementados de acordo com as deficiências que tem.<sup>67</sup>

A sonda naso-gástrica (SNG) associa-se a menos distúrbios hidra eletrolíticos e cardíacos. A utilização da SNG reduz frequência e gravidade de compulsão alimentar assim como comportamentos purgativos. Uma realimentação de alto teor calórico reduz efeitos como ansiedade, distensão gástrica, dor abdominal e saciedade precoce. A utilização da SNG é acompanhada de um aumento efetivo do cálcio.<sup>40</sup> Porém ainda não está estabelecido um maior benefício da utilização da SNG comparativamente à alimentação entérica.

O delírio pode ocorrer no processo de realimentação. Não está estabelecida a relação entre o IMC e situações de delírio. O delírio ocorre dentro de 5 a 7 dias e dura no mínimo 5 dias. É rara a ocorrência de delírio nas primeiras 72 horas de internamento. O delírio resulta da redução da atividade colinérgica do sistema nervoso central e aumento da transmissão dopaminérgica.<sup>67</sup>

Doentes com instabilidade hidro-eletrolítica, prolongamento do intervalo QT e história de perda de peso grave têm um maior risco de delírio no período de realimentação. É necessária a monitorização do estado mental do doente, assim como resposta adequada e rápida em casos de instabilidade hemodinâmica e hidro-eletrolítica.<sup>67</sup> Existem muitas possibilidades terapêuticas para estes delírios. Os agentes antipsicóticos podem mitigar os sintomas mais rapidamente que o tratamento de suporte isolado. Tratamento do delírio, por vezes começa com o tratamento de causas subjacentes, nomeadamente infeção.<sup>67</sup>

## Tratamento

O tratamento das PCA pressupõe uma equipa multidisciplinar com um psiquiatra, pediatra, nutricionista, enfermeiro, psicólogo e terapeuta. O ginecologista pode não constituir equipa, contudo a sua experiência será solicitada, no tratamento da amenorreia e osteopenia.<sup>3</sup> Como verificado ao longo desta dissertação as alterações decorrentes destes distúrbios que não podem ser revertidas com a recuperação de peso são a diminuição da DMO e amenorreia. Desta forma é necessário uma atuação dirigida a estas alterações.<sup>3</sup>

O tratamento em ambulatório é tão eficaz como o tratamento em internamento.<sup>68</sup>

Em algumas situações, opta-se por tratamento em regime de internamento. Os critérios de internamento do doente, encontram-se descritos na seguinte tabela.<sup>3</sup> (Fig 7)

**Tabela 5- Critérios de Internamento nas PCA em adolescentes**

<b>Critérios de Internamento nas PCA em adolescentes</b>
Desnutrição grave - um peso inferior a 75% do peso ideal,
Desidratação
Distúrbios hidro-eletrolíticos
Disritmias
Instabilidade fisiológica- bradicardia, hipotensão, hipotermia, alterações ortostáticas
Atraso pubertário e/ou de crescimento
Recusa alimentar
Comportamentos compulsivos e purgativos incontroláveis
Complicações médicas agudas da desnutrição (síncope, convulsões, insuficiência cardíaca, pancreatite)
Emergências psiquiátricas agudas (ideação suicida, psicose aguda)
Comorbilidade que interfira no tratamento da PCA (disfunção alimentar, depressão grave, transtorno obsessivo-compulsivo)
Tratamento em ambulatório refratário

A terapêutica mais eficaz em adolescentes com AN inferior a 3 anos é a terapêutica baseada na família. Tem duração de 6 meses e em alguns casos pode chegar a um ano. Quando a terapia baseada na família não resulta, o próximo passo passa por intensificar a terapia junto dos pais, e por terapia cognitivo comportamental.<sup>68</sup> Quando a terapêutica baseada na família se mostra insuficiente, a terapia multifamiliar por 5 anos demonstra bons resultados. Em situações que a família não tem disponibilidade para realizar a terapia baseada na família ou a própria família interfere na terapêutica opta-se por terapia focada no adolescente. As taxas de hospitalização são superiores na terapêutica focada no adolescente.<sup>68</sup>

Usam-se os antipsicóticos com vista a reduzir ansiedade, pensamento obsessivo e com vista a aumento do peso, contudo a par do seu uso, não há evidências que o apoiem, assim como não há evidências que apoiem o uso de inibidores da recaptção da serotonina.<sup>68</sup>

Na abordagem terapêutica da Bulimia, a terapia cognitivo-comportamental orientada para o adolescente e a terapia baseada na família são as mais eficazes.<sup>68</sup> Ao nível farmacológico, fluoxetina na dose de 60 mg pode ser útil para reduzir os episódios de compulsão alimentar e purgação e a gravidade geral da doença, contudo ainda são precisos mais estudos com adolescentes, neste âmbito. A terapia cognitivo-comportamental continua a ser mais a abordagem terapêutica mais eficaz.<sup>68</sup>

## Conclusões

As perturbações do comportamento alimentar dividem-se essencialmente em AN e BN. A AN caracteriza-se predominantemente por uma restrição alimentar e perda de peso. Já a BN caracteriza-se por comportamentos compulsivos e purgativos.

Alterações endócrinas ocorrem em anoréticas e bulímicas, contudo são bastante mais frequentes em anoréticas. Em bulímicas as alterações metabólicas em consequência dos comportamentos compulsivos e purgativos são mais frequentes comparativamente a alterações endócrinas.

As alterações endócrinas, na AN podem surgir em consequência de uma adaptação a um estado hipoenergético. Contudo, algumas das alterações não são fruto de uma adaptação em decurso da restrição alimentar, mas sim inerentes à patogénese da doença.

Ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, estudos demonstram que adolescentes com AN apresentam um padrão hormonal compatível com síndrome da doença eutiroideia. Esta alteração é adaptativa e visa a preservação da energia que seria usada na termogénese no uso de funções vitais. O tratamento desta alteração prende-se com a recuperação do peso.

Ao nível da regulação da ingestão alimentar, foram encontrados níveis de leptina diminuídos e níveis de grelina aumentados. Foram encontrados níveis de peptídeo YY quer dentro do intervalo da normalidade assim como níveis superiores ou inferiores a este.

A diminuição da leptina tem um papel importante na cessação da menstruação. Trata-se de uma alteração adaptativa que reverte com o aumento do peso. Durante a recuperação nutricional há uma hiperleptinemia relativa que pode constituir uma barreira ao ganho de peso.

O aumento da grelina encontra-se relacionado com uma resistência à mesma, podendo integrar a patogénese da doença. Este aumento pode explicar a sensação de saciedade nestas doentes. O peptídeo PYY foi descrito como integrante na patogénese da doença e responsável pela diminuição da ingestão de alimentos.

Ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal foi encontrada uma estimulação crónica do mesmo, que pode estar na génese da doença. Alterações ao nível do desenvolvimento pubertário, estados depressivos, stress, diminuição da massa magra, hipertensão arterial, hiperglicemia, infeções, surgem no decurso desta alteração. Equaciona-se que um defeito hipotalâmico possa estar na génese desta hiperestimulação. É necessária uma recuperação de 10% para retorno da função do eixo.

A AN cursa com alterações ao nível da função gonadal que se manifestam com menstruações irregulares ou com amenorreia, dependendo do *status* de energia. Estas

alterações provavelmente estão relacionadas com processo adaptativo. Dependendo da idade do distúrbio, pode ocorrer atraso pubertário ou atraso do crescimento. A disfunção deste eixo está associada a comorbilidades cognitivas e psicológicas.

O aumento do peso não é suficiente em todos os casos para recuperar a menstruação. O status nutricional e a massa gorda têm sido apontados como fatores mais importantes. A FSH, a inibina B e a AMH são marcadores capazes de prever uma recuperação bem-sucedida da função ovárica. Não se encontra estudado terapêutica farmacológica para retorno da menstruação válidos. A terapêutica de reposição hormonal encontra-se associada a uma melhoria das comorbilidades cognitivas e psicológicas associadas à disfunção deste eixo.

Assiste-se a um aumento da GH que tem como objetivo manter a euglicemia e mobilização das reservas de gordura através de um processo denominado de lipólise. O IGF-1 eleva-se com a recuperação de peso, contudo pode ser demorado devido à resistência nutricional adquirida de GH. Esta resistência é revertida durante a realimentação e a recuperação de peso.

As alterações a nível ósseo preocupam-nos, pois, a adolescência é um período crucial para atingir o pico de massa óssea. Existem vários determinantes para a diminuição da DMO, sendo os baixos níveis de testosterona e estrogénio os principais determinantes. A recuperação de peso, ainda que incompleta é de extrema importância no aumento da DMO. Uma vez que nem todas as adolescentes recuperam o peso e a menstruação é importante efetuar uma terapêutica com vista ao aumento da DMO. Neste momento a terapêutica mais eficaz é a terapia de reposição hormonal usando 17 $\beta$ -E2 transdérmico (100 mg por dia) com progesterona cíclica, contudo não trata todas as anomalias.

Do ponto de vista metabólico foram encontradas alterações em adolescentes com PCA. Foi observado alterações como hiponatremia e hipocaliemia. O prolongamento do QT típico dos distúrbios do comportamento alimentar é mais comum nas bulímicas e é um fator de risco importante para arritmias graves. Na sua gênese encontra-se o uso de medicamentos psicotrópicos e distúrbios hidro-eletrolíticos. A nível hematológico encontra-se leucopenia, anemia, trombocitopenia e púrpura. De igual modo, ocorre um aumento das citocinas inflamatórias, reversível com aumento do peso ou cessação de comportamentos purgativos. Os níveis elevados de colesterol e triglicéridos tendem a normalizar com a recuperação do peso.

Foram encontrados défices de substância branco-acinzentada e aumento de líquido cefalorraquidiano na imagem de ressonância magnética de pacientes com AN com peso restaurado. Ainda não se sabe se estes défices são reversíveis com o aumento de peso.

Quanto ao processo de realimentação, são equacionados os benefícios de uma recuperação nutricional agressiva sobre uma abordagem mais conservadora.

## Mensagens para casa

- ❖ A resistência à grelina, a hipersecreção de CRH e de PYY podem estar na gênese da AN
- ❖ A inibição persistente do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide pode estar presente em bulímicas. Esta diminuição pode estar associada a uma diminuição da taxa metabólica e a uma tendência para ganhar peso.
- ❖ A AN cursa com alterações adaptativas a um estado de depleção energética como síndrome eutiroideia, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-gonadas, resistência à GH.
- ❖ A recuperação do peso é suficiente para reversão da síndrome eutiroideia, para reversão das alterações ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-hormona de crescimento, e desde que se atinga um peso mínimo suficiente para reversões do eixo hipotálamo-hipófise-suprarenal.
- ❖ São necessários mais estudos para o conhecimento dos efeitos da hipercortisolemia a longo prazo.
- ❖ É necessária uma recuperação de um peso mínimo para aumento da DMO.
- ❖ Aumento de estrogénios e testosterona são os fatores mais preditivos da recuperação da DMO.
- ❖ O aumento do peso nem sempre é suficiente para aumento da DMO.
- ❖ Ainda não existe uma terapêutica eficaz na recuperação da DMO, pelo que a recuperação do peso é imprescindível nestas jovens
- ❖ A diminuição da DMO, resulta um comprometimento do atingimento do pico de massa óssea, assim como uma maior incidência de fraturas.
- ❖ É necessária uma recuperação de um peso mínimo para recuperação da menstruação
- ❖ O aumento do peso nem sempre é suficiente para recuperação da menstruação
- ❖ Status nutricional e o aumento da massa gorda são fatores mais preditivos da recuperação menstrual
- ❖ Da inibição da eixo hipotálamo-hipófise-gónadas resultam comorbilidades cognitivas e psicológicas
- ❖ É importante demonstrar em contexto clínico que amenorreia e diminuição da DMO, não são recuperáveis sem o aumento do peso. Contudo como são um processo com

múltiplos intervenientes não há um peso estipulado para retorno da função. Pode ser necessário atingir um peso superior ao que a adolescente apresentava anteriormente.

## **Agradecimentos**

Quero agradecer, antes de mais, à Professora Doutora Carmen Bento e à Doutora Isabel Dinis pelo excelente acompanhamento, orientação, pela simpatia e disponibilidade que sempre demonstraram ao longo do desenvolvimento desta tese. Todas as suas sugestões, foram essenciais para a finalização deste trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, incentivo e carinho. Quero ainda expressar o meu agradecimento especial ao Carlos pelo seu apoio, carinho, ajuda, paciência e compreensão. Por fim, um agradecimento às minhas amigas que sempre estiveram disponíveis para me ajudarem e por sempre me terem acompanhado ao longo da minha vida académica.

## Bibliografia

1. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: Mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(3):174-186.  
doi:10.1038/nrendo.2016.175
2. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):581-592. doi:10.1016/S2213-8587(13)70180-3
3. Golden NH. Eating disorders in adolescence and their sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(1):57-73. doi:10.1053/ybeog.2003.0344
4. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: Recent insights. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):64-70.  
doi:10.1097/MED.0000000000000026
5. Timko CA, DeFilipp L, Dakanalis A. Sex Differences in Adolescent Anorexia and Bulimia Nervosa: Beyond the Signs and Symptoms. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(1).  
doi:10.1007/s11920-019-0988-1
6. McClain CJ, Humphries LL, Hill KK, Nicki NJ. Gastrointestinal and nutritional aspects of eating disorders. *J Am Coll Nutr.* 1993;12(4):466-474.  
doi:10.1080/07315724.1993.10718337
7. Hoste RR, Labuschagne Z, Le Grange D. Adolescent bulimia nervosa. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(4):391-397. doi:10.1007/s11920-012-0280-0
8. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: Endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(3):275-286.  
doi:10.1530/eje.0.1470275
9. Muñoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and pubertal disorders. *Endocr Dev.* 2016;29:153-173. doi:10.1159/000438884
10. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and its associated endocrinopathy in young people. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):147-157. doi:10.1159/000443735
11. Bruni V, Dei M, Peruzzi E, Seravalli V. The anorectic and obese adolescent. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24(2):243-258.  
doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.007
12. Aulinas A, Marengi DA, Galbiati F, et al. Medical comorbidities and endocrine

- dysfunction in low-weight females with avoidant/restrictive food intake disorder compared to anorexia nervosa and healthy controls. *Int J Eat Disord*. 2020;53(4):631-636. doi:10.1002/eat.23261
13. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R163-R176. doi:10.1530/JOE-14-0039
  14. Muñoz-Calvo MT. Anorexia nervosa: An endocrine focus and procedure guidelines. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(SUPPL. 1):1181-1185. doi:10.1515/jpem.2005.18.s1.1181
  15. Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003;2(1):53-59. doi:10.2174/1568007033338689
  16. Altemus M, Hetherington M, Kennedy B, Licinio J, Gold PW. Thyroid function in bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 1996;21(3):249-261. doi:10.1016/0306-4530(96)00002-9
  17. Gendall KA, Joyce PR, Carter FA, McIntosh V V., Bulik CM. Thyroid indices and treatment outcome in bulimia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108(3):190-195. doi:10.1034/j.1600-0447.2003.00117.x
  18. Modan-Moses D, Stein D, Pariente C, et al. Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1843-1847. doi:10.1210/jc.2006-1683
  19. Ruscica M, Macchi C, Gandini S, et al. Free and bound plasma leptin in anorexia nervosa patients during a refeeding program. *Endocrine*. 2016;51(2):380-383. doi:10.1007/s12020-015-0598-6
  20. Tam FI, Seidel M, Boehm I, et al. Peptide YY3–36 concentration in acute- and long-term recovered anorexia nervosa. *Eur J Nutr*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00394-020-02210-7
  21. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015;24(1):177-196. doi:10.1016/j.chc.2014.08.003
  22. Hofmann T, Elbelt U, Haas V, et al. Plasma kisspeptin and ghrelin levels are independently correlated with physical activity in patients with anorexia nervosa. *Appetite*. 2017;108:141-150. doi:10.1016/j.appet.2016.09.032

23. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev.* 2018;39(6):895-910. doi:10.1210/er.2018-00063
24. Luz Neto LM da, Vasconcelos FMN de, Silva JE da, Pinto TCC, Sougey ÉB, Ximenes RCC. Differences in cortisol concentrations in adolescents with eating disorders: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(1):18-26. doi:10.1016/j.jpmed.2018.02.007
25. Limone P, Biglino A, Bottino F, et al. Evidence for a positive correlation between serum cortisol levels and IL-1 $\beta$  production by peripheral mononuclear cells in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(7):422-427. doi:10.1007/BF03343750
26. Föcker M, Stalder T, Kirschbaum C, et al. Hair Cortisol Concentrations in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa are Lower Compared to Healthy and Psychiatric Controls. *Eur Eat Disord Rev.* 2016;24(6):531-535. doi:10.1002/erv.2466
27. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M. Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(3):304-315. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01601.x
28. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: State of the art review. *Pediatrics.* 2014;134(3):582-592. doi:10.1542/peds.2014-0194
29. Nader S. Functional hypothalamic amenorrhea: case presentations and overview of literature. *Hormones.* 2019;18(1):49-54. doi:10.1007/s42000-018-0025-5
30. Valevski A, Fridberg G, Gil-Ad I, Laron Z, Weizman A. Neuroendocrinological response to standardized mixed meal in female anorectic patients during active and refeeding phases. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(2):195-199. doi:10.1515/jpem.2000.13.2.195
31. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18:S39-S47. doi:10.4103/2230-8210.145073
32. Karountzos V, Lambrinouadaki I, Tsitsika A, Deligeoroglou E. The role of total body fat mass and trunk fat mass, combined with other endocrine factors, in menstrual recovery and psychopathology of adolescents with Anorexia Nervosa. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(10):757-762. doi:10.1080/09513590.2017.1334199
33. Swenne I. Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhoea. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2004;93(11):1449-1455. doi:10.1080/08035250410033303

34. van Elburg AA, Eijkemans MJC, Kas MJH, et al. Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa. *Fertil Steril*. 2007;87(4):902-908. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.004
35. Wiksten-Almströmer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1162-1168. doi:10.1080/00016340802478166
36. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):488-496. doi:10.1097/MOP.0000000000000508
37. Kandemir N, Slattery M, Ackerman KE, et al. Bone Parameters in Anorexia Nervosa and Athletic Amenorrhea: Comparison of Two Hypothalamic Amenorrhea States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2392-2402. doi:10.1210/jc.2018-00338
38. Misra M, Katzman DK, Clarke H, et al. Hip structural analysis in adolescent boys with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2952-2958. doi:10.1210/jc.2013-1457
39. Kandemir N, Becker K, Slattery M, et al. Impact of low-weight severity and menstrual status on bone in adolescent girls with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2017;50(4):359-369. doi:10.1002/eat.22681
40. Voderholzer U, Haas V, Correll CU, Körner T. Medical management of eating disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33(6):542-553. doi:10.1097/YCO.0000000000000653
41. Kohn M, Golden NH. Eating disorders in children and adolescents: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2001;3(2):91-99. doi:10.2165/00128072-200103020-00002
42. Omodei D, Pucino V, Labruna G, et al. Immune-metabolic profiling of anorexic patients reveals an anti-oxidant and anti-inflammatory phenotype. *Metabolism*. 2015;64(3):396-405. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.025
43. Chidiac CW. An update on the medical consequences of anorexia nervosa. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):448-453. doi:10.1097/MOP.0000000000000755
44. Mattheus HK, Wagner C, Becker K, et al. Incontinence and constipation in adolescent patients with anorexia nervosa—Results of a multicenter study from a German web-based registry for children and adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2020;53(2):219-228. doi:10.1002/eat.23182

45. Schulz N, Belheouane M, Dahmen B, et al. Gut microbiota alteration in adolescent anorexia nervosa does not normalize with short-term weight restoration. *Int J Eat Disord.* 2020;(November):1-12. doi:10.1002/eat.23435
46. Diagnosis D, Fortune F. parotid enlargement. 1994;(July 1993):27-30.
47. Mandel L. Serum electrolytes in bulimic patients with parotid swellings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(4):414-419. doi:10.1016/S1079-2104(03)00297-X
48. Ferreira DLS, Hübel C, Herle M, et al. Associations between blood metabolic profile at 7 years old and eating disorders in adolescence: Findings from the avon longitudinal study of parents and children. *Metabolites.* 2019;9(9). doi:10.3390/metabo9090191
49. Feillet F, Feillet-Coudray C, Bard JM, et al. Plasma cholesterol and endogenous cholesterol synthesis during refeeding in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta.* 2000;294(1-2):45-56. doi:10.1016/S0009-8981(99)00256-9
50. Favaro A, Caregaro L, Di Pascoli L, Brambilla F, Santonastaso P. Total serum cholesterol and suicidality in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 2004;66(4):548-552. doi:10.1097/01.psy.0000127873.31062.80
51. Rodin GM, Daneman D, Johnson LE, Kenshole A, Garfinkel P. Anorexia nervosa and bulimia in female adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: A systematic study. *J Psychiatr Res.* 1985;19(2-3):381-384. doi:10.1016/0022-3956(85)90044-5
52. Golden NH, Meyer W. Nutritional rehabilitation of anorexia nervosa. Goals and dangers. *Int J Adolesc Med Health.* 2004;16(2):131-144. doi:10.1515/IJAMH.2004.16.2.131
53. Krantz MJ, Donahoo WT, Melanson EL, Mehler PS. QT interval dispersion and resting metabolic rate in chronic anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2005;37(2):166-170. doi:10.1002/eat.20082
54. Wade TD. Epidemiology of Eating Disorders : Creating Opportunities. 2007;(September):27-30. doi:10.1002/eat
55. Docx MKF, Gewillig M, Simons A, et al. Pericardial effusions in adolescent girls with anorexia nervosa: Clinical course and risk factors. *Eat Disord.* 2010;18(3):218-225. doi:10.1080/10640261003719484
56. Casu M, Patrone V, Gianelli M V, et al. Spectral analysis of R-R interval variability by

short-term recording in anorexia nervosa r t i e s i t e RESULTS.

57. Sieke EH, Rome ES. Eating disorders in children and adolescents: What does the gynecologist need to know? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(5):381-392. doi:10.1097/GCO.0000000000000317
58. Víctor VM, Rovira-Llopis S, Saiz-Alarcón V, et al. Involvement of leucocyte/endothelial cell interactions in anorexia nervosa. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(7):670-678. doi:10.1111/eci.12454
59. Delvenne V, Goldman S, Simon Y, De Maertelaer V, Lotstra F. Brain hypometabolism of glucose in bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 1997;21(4):313-320. doi:10.1002/(SICI)1098-108X(1997)21:4<313::AID-EAT2>3.0.CO;2-R
60. Zhang HW, Li DY, Zhao J, Guan YH, Sun BM, Zuo CT. Metabolic imaging of deep brain stimulation in anorexia nervosa: A 18F-FDG PET/CT study. *Clin Nucl Med.* 2013;38(12):943-948. doi:10.1097/RLU.0000000000000261
61. Fernández-Aranda F, Agüera Z, Fernández-García JC, et al. Smell–taste dysfunctions in extreme weight/eating conditions: analysis of hormonal and psychological interactions. *Endocrine.* 2016;51(2):256-267. doi:10.1007/s12020-015-0684-9
62. Kotler LA, Devlin MJ, Matthews DE, Walsh BT. Total energy expenditure as measured by doubly-labeled water in outpatients with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2001;29(4):470-476. doi:10.1002/eat.1044
63. Haas V, Kohn M, Körner T, et al. Practice-Based Evidence and Clinical Guidance to Support Accelerated Re-Nutrition of Patients With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* Published online 2020. doi:10.1016/j.jaac.2020.09.010
64. Leclerc A, Turrini T, Sherwood K, Katzman DK. Evaluation of a nutrition rehabilitation protocol in hospitalized adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Heal.* 2013;53(5):585-589. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.06.001
65. Föcker M, Timmesfeld N, Scherag S, et al. Comparison of metabolic profiles of acutely ill and short-term weight recovered patients with anorexia nervosa reveals alterations of 33 out of 163 metabolites. *J Psychiatr Res.* 2012;46(12):1600-1609. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.015
66. Baskaran C, Carson TL, Campoverde Reyes KJ, et al. Macronutrient intake associated with weight gain in adolescent girls with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2017;50(9):1050-1057. doi:10.1002/eat.22732

67. Norris ML, Pinhas L, Nadeau PO, Katzman DK. Delirium and refeeding syndrome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2012;45(3):439-442. doi:10.1002/eat.20963
68. Mairs R, Nicholls D. Assessment and treatment of eating disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2016;101(12):1168-1175. doi:10.1136/archdischild-2015-309481

## Anexos

Tabela I- Complicações da Hiperkortisolémia

Complicações da Hiperkortisolemia
Depressão
Stress
Diminuição da DMO
Diminuição da massa magra nas extremidades
Hiperglicémia
Hipertensão
Hiper funcionamento das glândulas suprarrenais.
Maior número de infecções
Aumento da IL-1

Tabela II- Causas da alteração da secreção de GNRH

Causas de alteração da secreção de GNRH
Leptina <sup>4</sup>
Alterações da secreção da kisspeptina <sup>1</sup>
Hiperkortisolemia <sup>4</sup>
Exercício físico excessivo <sup>27</sup>
Fatores psicológicos <sup>27</sup>
Neurotransmissores (dopaminérgico e opioides endógenos) <sup>8</sup>
Diminuição da disponibilidade de energia <sup>1</sup>
Disfunção hipotalâmica <sup>1</sup>

