

*Título:* ANOREXIA NERVOSA E ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO REPRODUTORA

*Autor:* Margarida Isabel Marques Afonso

*Afiliação:* Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

*Endereço:* Rua Dr. Venâncio Rodrigues 9A 3000-409 Coimbra

*Olho para mim  
O meu corpo ergue-se frágil  
Frente ao espelho.  
Não o sinto  
Como minha posse;  
Não o reconheço,  
É estrangeiro  
Para além de fronteiras.  
É esguio, maléfico,  
Conflituoso,  
Imagem retorcida e distorcida,  
Não no espelho embaciado,  
Mas dentro de mim.  
Tudo me cerca  
É estou numa prisão  
Confinada  
Em mim mesma.*

[Doente Anónima]



*Um especial agradecimento à Doutora Dírcea Rodrigues, Assistente graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela sua disponibilidade, empenho e orientação, fundamentais para a realização deste artigo.*

*Agradeço ainda à Professora Doutora Manuela Carvalheiro, Professora Auxiliar da Clínica Universitária de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra / Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra.*

*Por último um agradecimento a todos aqueles que, de alguma forma contribuíram para o sucesso deste projeto.*

---

## Abreviações e Acrónimos

<b>5-HT</b>	Serotonina
<b>ACTH</b>	Hormona Adrenocorticotrófica
<b>ADH</b>	Hormona Antidiurética / Vasopressina
<b>AgRP</b>	<i>Agouti Related Protein</i>
<b>AHF</b>	Amenorreia Hipotalâmica Funcional
<b>AMH</b>	Hormona Anti-Mülleriana
<b>AN</b>	Anorexia Nervosa
<b>APA</b>	Associação Americana de Psiquiatria ( <i>American Psychiatric Association</i> )
<b>APOM</b>	Área Pré-Óptica Medial
<b>BDNF</b>	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
<b>BUN</b>	Azoto ureico
<b>CART</b>	<i>Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript</i>
<b>CRH</b>	Hormona de Libertação de Corticotrofina
<b>DCA</b>	Distúrbio do Comportamento Alimentar
<b>DMO</b>	Densidade Mineral Óssea
<b>DOC</b>	Distúrbio Obsessivo-Compulsivo
<b>DSM-IV-TR</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition – Text Revision</i>
<b>ECG</b>	<i>Eletrocardiograma</i>
<b>FSH</b>	Hormona de Estimulação Folicular
<b>GH</b>	Hormona do Crescimento
<b>GH-RH</b>	Hormona de Libertação da Hormona do Crescimento
<b>GnRH</b>	Hormona de Libertação das Gonadotrofinas
<b>GPR54</b>	Recetor 54 acoplado a proteína G
<b>HHA</b>	(Eixo) Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
<b>HHG</b>	(Eixo) Hipotálamo-Hipófise-Gonada
<b>HPAV</b>	Hipotálamo Periventricular Anteroventral

---

<b>ICC</b>	Insuficiência Cardíaca Congestiva
<b>IGF-1</b>	Fator de Crescimento <i>insulina-like 1</i>
<b>IGFBP</b>	<i>IGF Binding Protein</i>
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>JAK</b>	<i>Janus Kinase</i>
<b>LCR</b>	Líquido Cefalo-Raquídeo
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>MB</b>	Metabolismo Basal
<b>MO</b>	Medula Óssea
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
<b>NPY</b>	Neuropéptido Y
<b>Ob-R</b>	Recetor da leptina
<b>POMC</b>	Propiomelanocortina
<b>PS</b>	(Sistema Nervoso) Parassimpático
<b>PYY</b>	Péptido Y
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SNG</b>	Sonda Naso-Gástrica
<b>STAT</b>	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
<b>T<sub>3</sub></b>	Tirosina
<b>T<sub>3r</sub></b>	Tirosina reversa
<b>T<sub>4</sub></b>	Triiodotironina
<b>TCC</b>	Terapia Cognitivo-Comportamental
<b>TRH</b>	Hormona da Libertação da Tireotrofina
<b>TSH</b>	Tireotrofina
<b>α-MSH</b>	Hormona de Estimulação dos Melanócitos

## Índice

<b>Resumo</b> .....	<b>8</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>10</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>12</b>
<b>Breve Revisão Histórica</b> .....	<b>14</b>
<b>Definições, Diagnóstico e Classificação</b> .....	<b>18</b>
<b>Epidemiologia</b> .....	<b>21</b>
<b>Etiopatogenia</b> .....	<b>23</b>
<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>30</b>
<b>Apresentação Clínica</b> .....	<b>32</b>
<b>Complicações Médicas</b> .....	<b>34</b>
<b>Terapêutica</b> .....	<b>45</b>
<b>Evolução e Prognóstico</b> .....	<b>52</b>
<b>Prevenção</b> .....	<b>56</b>
<b>Mecanismos Endócrinos da Amenorreia</b> .....	<b>60</b>
<b>Leptina</b> .....	<b>65</b>
<b>Leptina - Função Reprodutora e AN</b> .....	<b>69</b>
<b>Outros Mecanismos Biológicos</b> .....	<b>75</b>
<b>Hiperactividade do Sistema Adrenal</b> .....	<b>75</b>
<b>Sistema Dopaminérgico</b> .....	<b>77</b>
<b>Sistema Serotoninérgico</b> .....	<b>77</b>
<b>Outros Distúrbios Endócrinos</b> .....	<b>78</b>
<b>Hiperatividade Física</b> .....	<b>79</b>
<b>Fatores Psicológicos</b> .....	<b>80</b>
<b>Variabilidade - Restauração ou Manutenção da Amenorreia</b> .....	<b>81</b>
<b>Fertilidade, Riscos Maternos e Fetais na Gravidez e Pós-Parto</b> .....	<b>90</b>
<b>Outras Complicações</b> .....	<b>96</b>
<b>Considerações Finais</b> .....	<b>102</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>105</b>

## Resumo

A Anorexia Nervosa é um distúrbio do comportamento alimentar que regista, apesar das relativamente baixas taxas de prevalência, um interesse crescente nas sociedades ocidentais pela incidência crescente mas fundamentalmente pela potencial gravidade das complicações médicas, morbilidade e mortalidade. Afetando de forma particular adolescentes e adultos, especialmente jovens do sexo feminino, constitui uma patologia multifatorial, etiológica e fisiopatologicamente complexa, ainda pouco esclarecida, que encaixa num modelo bio-psico-social, em que fatores de predisposição genética são influenciados por fatores psicológicos e contexto social, com crescente relevância dada a aspetos neurobiológicos.

Definida, segundo a classificação do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, pela recusa em manter um peso corporal mínimo adequado à idade e sexo, pelo medo intenso em engordar e pela distorção da perceção da imagem corporal e, no sexo feminino, por amenorreia. A anorexia nervosa tem uma evolução clínica geralmente prolongada, caracterizada por alterações psicológicas endócrino-metabólicas multisistémicas, a maioria reversíveis após tratamento, com a exceção parcial da redução da densidade mineral óssea e défices cognitivos. A nível terapêutico recomenda-se uma abordagem multidisciplinar, com integração de psicoterapia (individual e familiar), estabilização médica, com o principal objetivo de normalização do peso corporal, e reabilitação nutricional.

A amenorreia, uma das características definidoras do distúrbio, é tradutora do comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonada em adaptação ao estado de desnutrição, cujos mecanismos subjacentes e a variabilidade individual verificada entre

as doentes anoréticas, assim como as repercussões a longo prazo, estão ainda pouco esclarecidos.

Com o tratamento a maioria das mulheres recuperaram a função menstrual, registando taxas de fertilidade normais, com prognóstico favorável. Contudo, de um modo geral, antecedentes de Anorexia Nervosa, ativa ou em remissão, associam-se a um aumento do risco de complicações materno-fetais. Além disto a disfunção menstrual associa-se a longo prazo a distúrbios do crescimento e desenvolvimento pubertário, alterações ósseas e cognitivas. Apesar dos resultados discordantes publicados, as recomendações de cuidados pré-natais intensivos e um acompanhamento pós-natal rigoroso, e para o tratamento pré-concepcional são consensuais.

Neste trabalho procura-se fazer uma avaliação sumária da literatura quanto à Anorexia Nervosa e às múltiplas complicações médicas envolvidas, incidindo de modo particular nos aspetos referentes à epidemiologia, fisiopatologia, evolução e *outcome* da disfunção menstrual nos doentes do sexo feminino.

### **Palavras-chave:**

Anorexia Nervosa \* Gonadotrofinas \* Hipoleptinémia \* Amenorreia  
Hipotalâmica Funcional

## Abstract

Anorexia Nervosa is an eating disorder which, despite the relatively low prevalence rates, has an increasing interest in Western societies, because of the increasing incidence, but mainly because of the potential severity of its medical complications, morbidity and mortality. Affecting particularly adolescents and adults, specially females, it is a complex and multifactorial disease, etiologically and pathophysiologically poorly understood, which fits a bio-psycho-social model in which genetic predisposition is influenced by psychological factors and social context, with increasing relevance given to the neurobiological aspects.

Defined, according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, as a refusal to maintain a minimum body weight adequate for age and sex, an intense fear of gaining weight, a distorted perception of body image, and, in females, by amenorrhea. Anorexia Nervosa usually has a prolonged clinical course characterized by multiple psychological and multisystemic endocrine-metabolic abnormalities, the majority reversible with treatment, with the partial exception of reduced bone density and cognitive deficits. At the therapeutic level is recommended a multidisciplinary approach, integrating psychotherapy (individual and familiar) and medical stabilization, with the ultimate goal of normalization of body weight and nutritional rehabilitation.

Amenorrhea, one of the defining features of the disorder, translates the impairment of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adaptation to the state of malnutrition, whose underlying mechanisms and individual variability observed among anorexic patients, as well as long-term consequences are still poorly clarified.

With treatment most women recovered menstrual function, registering normal fertility rates, with a favorable prognosis. However, in general, a history of anorexia

nervosa, active or in remission, are associated with an increased risk of maternal – fetal complications. In addition menstrual dysfunction is associated with long-term disturbances of growth and pubertal development, bone and cognitive abnormalities. Despite the conflicting results published, the recommendations of intensive prenatal care and rigorous postnatal follow-up, and pre-concepcional treatment are consensual.

This paper seeks to make a summary assessment of the literature on the Anorexia Nervosa and the multiple medical complications involved, focusing particularly on aspects related to epidemiology, pathophysiology, clinical course and outcome of menstrual dysfunction in female patients.

### **Key-words:**

Anorexia Nervosa \* Gonadotrophins \* Hypoleptinemia \* Functional Hypothalamic Amenorrhea

## Introdução

Os distúrbios do comportamento alimentar (DCA) em geral, e a Anorexia Nervosa (AN) em particular, são patologias psiquiátricas emergentes no contexto social atual, afetando predominantemente adolescentes e adultos jovens do sexo feminino, particularmente vulneráveis às pressões socio-culturais. Devido a uma relevância epidemiológica crescente e crescente consciencialização da sociedade e comunidade médica a AN tem sido amplamente estudada nas últimas décadas.

O termo anorexia deriva do grego “*an-*”, significando deficiência ou ausência de, enquanto “*orexis*” designa apetite, referindo-se também à aversão à comida ou inapetência. Esta designação é discutida por ser psicopatologicamente inadequada, na medida em que na AN não há uma verdadeira perda de apetite, pelo menos numa fase inicial, caracterizando-se, sim, por uma recusa e controlo obsessivo da ingestão alimentar, na procura de uma magreza extrema, associada a uma completa distorção da imagem corporal.

Constitui um distúrbio complexo, com etiologia ainda indeterminada, mas considerado etiopatologicamente multifatorial, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais. Tipicamente de longa duração e frequentemente crónica. Associa-se a múltiplas alterações, potencialmente graves e debilitantes, multissistémicas, estágio-dependentes, e tradutoras da adaptação fisiológica ao estado de privação e depleção energética. A maioria das alterações traduzem disrupção dos eixos neuroendócrinos por comprometimento do funcionamento hipotalâmico, nomeadamente no que se refere ao eixo hipotálamo-hipófise-gónada.

Com este trabalho pretende-se efetuar uma revisão da literatura referente à Anorexia Nervosa, particularizando os aspetos relativos às alterações na função

reprodutora nas doentes do sexo feminino, população marcadamente mais afetada e conseqüentemente alvo de mais extensa investigação. Para a realização do mesmo foram consultados artigos científicos e de revisão publicados e referenciados na base de dados *Medline / PubMed* e na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

## Breve Revisão Histórica

De entre os principais distúrbios alimentares, a AN foi o primeiro a ser descrito e, igualmente, definido e classificado, no século XIX. Sendo a denominação atual “anorexia nervosa” introduzida apenas em 1973, por William Gull, referindo-se a uma *“forma peculiar de doença que afeta principalmente mulheres jovens e caracteriza-se por emagrecimento extremo [...]”* cuja *“falta de apetite é [...] decorrente de um estado mental mórbido e não a qualquer disfunção gástrica[...]”*.

O relato mais antigo de um caso sugestivo de AN foi apresentado em 1986, por Habermas, e remota ao ano de 895 d.C., corresponde a uma freira, de nome Fiderada, que adotou uma dieta progressivamente restritiva, que a tornou incapaz de cumprir as suas tarefas conventuais e, eventualmente, pela marcada deterioração física, a conduziu à morte por desnutrição.

No livro *“Holy Anorexia”*, Bell (1985) descreve o comportamento anoréxico de 260 santas italianas (entre 1200 e 1600), que traduzindo as crenças religiosas da época, recusavam o terreno e o corpóreo (fome, dor, libido), procurando a realização espiritual. O caso mais citado é o de Catarina Benincasa, Santa Catarina de Siena, que aos 15 anos, recusando os planos matrimoniais definidos por seus pais, ingressou num convento onde iniciou restrição alimentar e comportamentos de autoflagelação, usando técnicas extremas para induzir o vômito. Faleceu aos 32 anos de idade por desnutrição.

A partir destes relatos é possível traçar alguns paralelos com a atual concepção do distúrbio: a recusa alimentar na procura de um estado idealizado de perfeição (espiritual na época medieval e estético na atualidade), em ambas associado a uma recusa da sexualidade, com descrições de hiperatividade, perfeccionismo e desinteresse por relacionamentos interpessoais.

Em 1689, no seu livro sobre doenças consumptivas, Morton apresenta o primeiro relato médico de AN, com dois casos de “consumpção de origem nervosa”, com diminuição do apetite, aversão à comida, emagrecimento extremo e amenorreia. O autor realça a interação entre processos mentais e físicos, intrigado pela indiferença das doentes relativamente ao seu físico apesar da preservação das faculdades mentais básicas.

A AN é definida enquanto entidade nosológica independente, com sintomatologia e patogenia específicas, na segunda metade do século XIX, nos relatos, quase simultâneos, do psiquiatra francês Lasègue e do médico inglês Gull, em 1873.

Em abril, Lasègue publica o artigo “*De l’anorexie hystérique*”, focando a origem psicológica da doença e destacando a convicção mórbida das doentes de que o alimento é lesivo devendo ser evitado. O mesmo destaca ainda a baixa autoestima, insegurança, procura de aprovação exterior, e ressalta a influência da dinâmica familiar para o desenvolvimento e manutenção do quadro.

Em outubro, Gull apresenta na *Clinical Society of London*, o tema “Anorexia Nervosa”, descrevendo uma patologia mais prevalente em mulheres entre os 16 e 23 anos. Em contraponto a Lasègue, Gull salientou os achados médicos decorrentes da inanição prolongada, como amenorreia, diminuição dos sinais vitais e caquexia, remetendo para segundo plano o componente psicológico (*FIGURA 1*).



**FIGURA 1** | Miss A paciente com 17 de idade, tratada por William Gull. Representada em cima antes do tratamento, num estado de emaciação, e depois da recuperação (em baixo).

Adaptado de Gull WW (1874) Anorexia nervosa. Trans Clin Soc; 1:22.

Charcot (1889) foi o primeiro a apontar a motivação patológica destas doentes em jejuar como o medo extremo de engordar, aspeto referido apenas mais tardiamente na literatura anglo-saxônica.

Em 1903, Janet distinguiu, baseando-se na ausência / presença de apetite, dois subtipos de AN: obsessiva, com apetite; e histérica, com perda do apetite.

A partir de 1914, com a apresentação, por Simmonds, do resultado de uma autópsia de um caso de caquexia, com atrofia da adenohipófise, a AN passou a ser considerada uma patologia puramente orgânica, confundindo-se com o hipopituitarismo, conseqüentemente com profundas alterações nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, e implicações profundas na morbilidade e mortalidade. Em

1949, Sheehan e Summers apontaram a inexistência de evidências clínico-histológicas de alterações hipofisárias na AN, retomando-se o conceito clássico.

Pela inespecificidade da psicopatologia associada à desnutrição, como alterações cognitivas, afetivas e comportamentais, a AN considerada ao longo da história como um sintoma inespecífico, de variados quadros psiquiátricos caracterizados por acentuada perda de peso. Foi igualmente considerada como variante de outras doenças psiquiátricas, como histeria, esquizofrenia e transtorno obsessivo.

O reconhecimento enquanto síndrome psiquiátrica específica, com fisiopatologia e clínica próprias, iniciou-se em 1960 devido ao registo crescente de doentes e subsequente necessidade de definição e classificação deste quadro. Destacou-se a contribuição de Bruch na compreensão da psicopatologia, ao propor um conjunto específico de perturbações da personalidade, como transtornos da imagem corporal, da percepção de estímulos corporais (como apetite) e sentimento de ineficiência e inadequação permanente e incapacitante. Crisp por outro lado, definiu a AN como “um estado de fobia de peso”, resultado da recusa do desenvolvimento e maturação biológica e psicológica do período pubertário.

Na década de 70, para satisfazer as necessidades clínicas e de investigação, começam surgir critérios padronizados de diagnóstico, destacando, de modo geral, a marcada perda de peso, a preocupação mórbida de engordar, alterações na percepção corporal e disfunções endócrinas (como a amenorreia).

## Definições, Diagnóstico e Classificação

Os DCA são distúrbios mentais definidos pela alteração persistente dos comportamentos alimentares. Segundo a classificação da Associação Americana de Psiquiatria (APA), apresentada no manual de diagnóstico estatístico dos distúrbios mentais (DSM-IV-TR), existem três categorias principais de distúrbios alimentares: anorexia nervosa, bulimia nervosa e distúrbios alimentares não especificados. A AN caracteriza-se por um padrão alimentar restritivo, consciente e deliberado, com emagrecimento progressivo, procurando um ideal estético esguio.

O diagnóstico de AN assenta em 4 critérios definidos no DSM-IV-TR, apresentados na *TABELA 1*, que se focam na recusa em manter um peso corporal mínimo e medo intenso em engordar, com alteração das atitudes e comportamentos alimentares, e marcada perturbação da percepção do tamanho e formas corporais, e amenorreia. A mesma classifica a AN em dois subtipos clínicos: restritivo e purgativo, de acordo com a presença ou ausência de compulsão alimentar e comportamentos purgativos compensatórios frequentes.

A subdivisão não é consensual, sendo extensamente discutida a sua subjetividade, validade e utilidade. Peat *et al* (2009), revendo a literatura, concluíram que no subtipo purgativo se regista maior prevalência de indivíduos com antecedentes pessoais e familiares de obesidade, alcoolismo, toxicodependência e suicídio, além das frequentes perturbações da personalidade *borderline*, narcisista e anti-social, e distúrbio obsessivo-compulsivo (DOC). Desta revisão ressalta o frequente *crossover*, principalmente de quadros restritivos para comportamentos purgativos, eventualmente bulimia nervosa.

**TABELA 1 | Critérios de Diagnóstico para Anorexia Nervosa**

1. Recusa em manter um peso corporal num nível igual ou superior ao mínimo adequado à idade e estatura, definido como 85% do peso previsto (perda superior ou igual a 15%)
2. Medo intenso em ganhar peso ou engordar, apesar do baixo peso
3. Perturbação da percepção do peso e da forma corporal; influência excessiva do peso e forma corporal na auto-avaliação; negação da gravidade da perda de peso
4. Em mulheres em idade fértil, amenorreia (ausência de pelo menos 3 ciclos menstruais consecutivos)
<b>Tipo Purgativo:</b> comportamentos regulares de compulsão alimentar e/ou purgação (indução do vômito, consumo abusivo de diurético e/ou laxantes), num indivíduo que cumpre os critérios descritos para a Anorexia Nervosa.
<b>Tipo Restritivo:</b> ausência de comportamentos regulares de compulsão alimentar e/ou purgação
Adaptado de: American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision.

Uma extensa discussão dos critérios de diagnóstico e classificação pode ser encontrada na literatura, especificamente referente à subjetividade e limitações dos mesmos com propostas de revisão na quinta edição do manual [Ackard *et al* (2007) e Peat *et al* (2009)].

Especificamente, no grupo etário das crianças e pré-adolescentes, devido à incapacidade de articular insatisfação quanto à imagem corporal e, porque, nestas idades, a desnutrição se manifesta primariamente por restrição de crescimento e não tanto por perda de peso, mais de metade dos casos não cumprem a totalidade dos critérios definidos pela APA [Nicholls e Bryant-Waugh (2008); Rosen *et al* (2010)].

Nos jovens com idades inferiores aos 13 anos são mais comuns as comorbidades psiquiátricas, como depressão, distúrbios obsessivo-compulsivos e de ansiedade, e menos frequentes comportamentos de compulsão - purgação. Também, as diferenças epidemiológicas entre géneros são menos marcadas, com menor

predominância do gênero feminino. Além disto, a perda de peso ocorre a um ritmo mais acelerado [Nicholls e Bryant-Waugh (2008)].

A inclusão da amenorreia como parâmetro diagnóstico constitui um dos aspectos menos consensuais. De acordo com Attia e Roberto (2009), apesar de constituir um indicador importante da severidade clínica, não deve ser critério diagnóstico, na medida em que não é um achado universal, apresentado grande variabilidade individual, além de não se aplicar no sexo masculino, mulheres pós-menopáusicas ou medicadas com anticoncepcionais orais, determinando elevado número de falsos negativos, e limitando os pacientes elegíveis para tratamento adequado.

Segundo Ackard *et al* (2007), apesar dos níveis de sensibilidade e valor preditivo negativos elevados, os valores de especificidade e valor preditivo positivo reduzidos destes critérios, fazem com que, embora clinicamente úteis, sejam de difícil aplicação. O risco de não diagnóstico e conseqüentemente de não elegibilidade para tratamento, apesar da presença do distúrbio, dificulta o diagnóstico precoce e prevenção de potenciais complicações.

## Epidemiologia

Considerando as limitações referidas anteriormente pode inferir-se que os dados epidemiológicos na literatura traduzam uma subestimação da realidade [Weaver e Liebman (2011)], além de que a maioria correspondem a estudos em amostras populacionais da América do Norte ou Europa [Attia (2010)].

A incidência de 8 casos por 100 000 habitantes por ano, sendo determinada com base nos dados dos serviços de saúde, pode não ser representativa na medida em que a maioria dos casos não são diagnosticados ou não procuram tratamento, como registado por Hoek e van Hoeken (2003). Para este facto parecem contribuir a incapacidade de reconhecimento do distúrbio nos cuidados de saúde associado a natureza egosintónica dos sintomas.

Relativamente à prevalência os resultados publicados referem valores pontuais de 0,3% [Hoek e van Hoeken (2003)] e valores cumulativos de 0,5% [Preti *et al* (2009); Rosen *et al* (2010)], com valores de 0,9% [Attia (2010)] e 1% [Andersen e Ryan (2009); Weaver e Liebman (2011)] na população feminina.

De um modo geral 90-95% dos casos são atribuídos a indivíduos do sexo feminino [Rosen *et al* (2010); Støving *et al* (2010); Weaver e Liebman (2011)]. Os resultados de Preti *et al* (2009) apontam, contudo, uma prevalência 3 – 8 vezes superior no sexo feminino, o que traduz um aumento do número de doentes do sexo masculino. Andersen e Ryan (2009) referem, na comunidade proporções de 1-3:1 e em séries clínicas de 10-20:1. Segundo a literatura revista nos pacientes do sexo masculino registam-se hiperatividade física e preocupação com a forma e constituição física, mais do que preocupação com o peso corporal; o diagnóstico tende a ser mais tardio,

consequentemente com maior grau de complicações médicas, traduzindo relutância em admitir o problema e requerer tratamento [Raevuri *et al* (2009)].

O pico de incidência corresponde ao período da adolescência, entre os 13 e 18 anos, com um padrão bimodal no início e final deste período [Andersen e Ryan (2009); Weaver e Liebman (2011)].

Em termos temporais, observou-se uma tendência crescente na incidência durante a segunda metade do século XX, principalmente no grupo etário dos 15 e 24 anos de idade. Tradutor de um aumento efetivo dos casos na comunidade ou uma consciencialização social e particularmente dos profissionais de saúde, com melhoria dos métodos de diagnóstico e tratamento [Hoek e van Hoeken (2003); Preti *et al* (2009); Attia (2010); Rosen *et al* (2010)].

A AN é particularmente incidente nas sociedades ocidentais, ambientes cosmopolitas e classes socioeconómicas superiores, associados de um modo geral a uma maior pressão sociocultural com ênfase na imagem física e ideais de magreza [Andersen e Ryan (2009)].

Aspetos vocacionais, em particular as atletas praticantes de desportos / atividades com ênfase num hábito corporal magro (ginástica, atletismo, dança) constituem potenciais grupos de risco, com prevalência significativamente maior de DCA, na ordem dos 15% a 62% [Andersen e Ryan (2009); Rosen *et al* (2010); Teng (2011)].

## Etiopatogenia

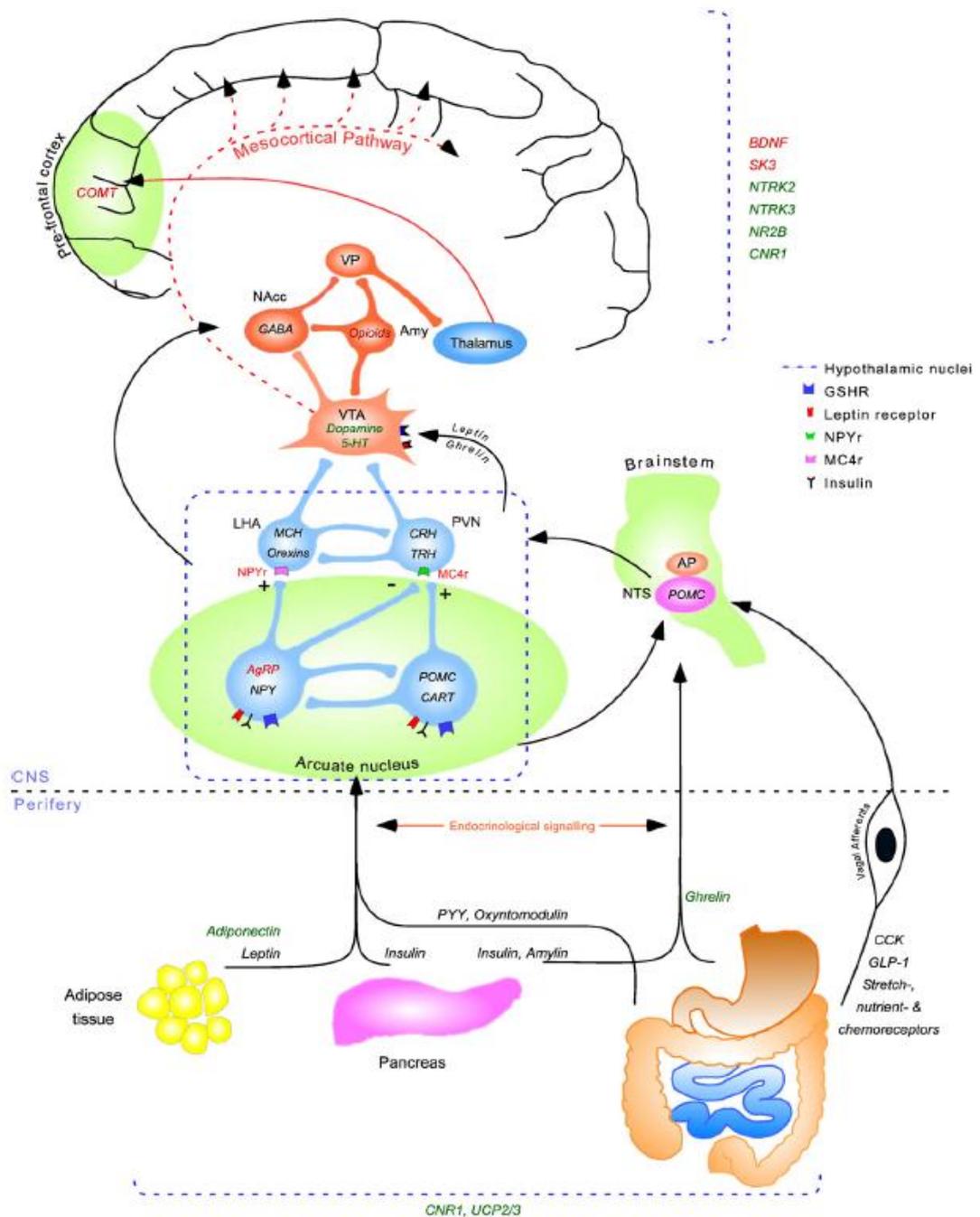
A perspectiva clássica da AN como manifestação de um distúrbio mental subjacente foi abandonada. Atualmente fortes evidências apontam a desnutrição como causa das alterações psicofisiológicas do distúrbio, explicadas como fenómenos estágio-dependentes, tradutores de adaptação ao estado de depleção energética e nutricional e sinalizando a necessidade de diminuir o consumo e aumentar o aporte energético. Assim se explica a reduzida especificidade das alterações neuroendócrinas na AN fundamentalmente consequência de fatores nutricionais e desnutrição [Södersten *et al* (2008)].

***“AN é um comportamento humano complexo que não pode ser explicado como simples resposta a uma hormona ou outro fator de risco genético” [Young (2010)].***

A AN constitui um distúrbio complexo, etiologicamente multifatorial envolvendo múltiplos fatores genéticos, biológicos e ambientais, assim com interações genético-ambientais. Neste fenótipo estão implicados um número significativo de sistemas e vias moleculares reguladores, sendo que perturbações subtis em cada uma destas vias conduzem à expressão



do distúrbio alimentar (*FIGURA 2*), existindo uma natureza poligénica, com marcada heterogeneidade por contribuição limitada de cada fator envolvido [Rask-Andersen *et al* (2010); Rosen *et al* (2010); Scherag *et al* (2010)].



**FIGURA 2** | Multiplicidade de mecanismos moleculares subjacentes na Anorexia Nervosa.

Adaptado de Rask-Anderson M, Olszewskia PK, Levineb AS, Schiötha HB (2010) Molecular Mechanism Underlying Anorexia Nervosa: Focus on Human Gene Association Studies and Systems Controlling Food Intake. Brain Research Reviews, 62:147-164.

**“Os doentes anoréticos constituem uma população geneticamente muito heterogénica apesar de sofrer de uma mesma condição” [Young (2010)].**

Estudos genéticos em gémeos e famílias sugeriram um significativo componente genético nos DCA e, especificamente na AN. Bulik *et al* (2007) apontaram um nível de hereditabilidade de 56%, com a restante variação atribuída a fatores ambientais partilhados (5%) e não-partilhados (39%), com registo de valores ainda mais significativos em investigações prévias [Rask-Andersen *et al* (2010); Rosen *et al* (2010); Scherag *et al* (2010)]. O pico de incidência durante a adolescência traduz segundo Klump *et al* (2002), uma ativação dos fatores de suscetibilidade genética mais significativo neste período.

Apesar das múltiplas hipóteses propostas e investigadas e de dados iniciais promissores, como revisto por Rask-Andersen *et al* (2009) e Scherag *et al* (2010), os mecanismos moleculares pelos quais os fatores genéticos influenciam o risco de desenvolver AN não foram comprovados. Contudo, é lícito considerar a existência de fatores biológicos específicos e determinantes na suscetibilidade da AN, alterações que constituem a chamada etiologia molecular.

A investigação incidiu, por um lado, na predisposição genética para os traços de rigidez comportamental e perfeccionismo, por outro, nas influências genéticas nos sistemas reguladores do apetite, ingestão alimentar e saciedade. Contudo, apesar de alguns resultados promissores, na maioria dos casos não foi alcançada a replicação dos resultados em estudos subsequentes, as exceções referem-se aos polimorfismos no gene do recetor 2A da serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) e Val66Met do *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [Scherag *et al* (2010)].

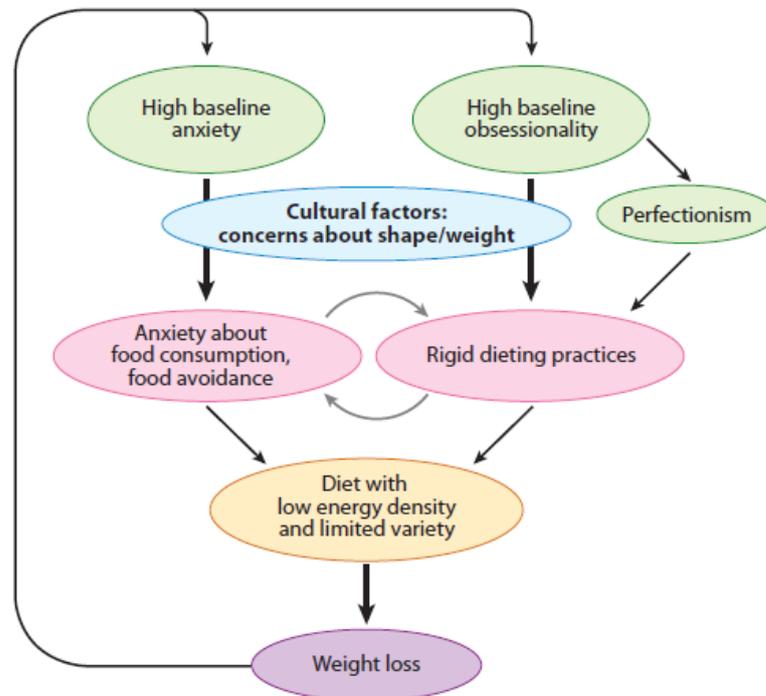
Södersten *et al* (2008) criticaram as abordagens neuroquímicas, apontando o facto de, embora cientificamente interessantes não produziram até à data resultados conclusivos. Os autores argumentam que o evento primário é um estado restritivo e de malnutrição que alvo de reforço positivo, conduz ao fortalecimento destes comportamentos e, deste modo, ao distúrbio alimentar. Afirmam, assim, que as manifestações clínicas, mesmo a nível psicológico, são secundárias ao processo de desnutrição e conseqüente alteração dos mecanismos moleculares de regulação. Em contraponto encontram-se as evidências apresentadas por múltiplos estudos genéticos, da significativa hereditabilidade da AN, e a persistência mesmo após remissão (normalização do peso e reabilitação alimentar) de algumas alterações biológicas, sugerindo tratarem-se de traços geneticamente determinados e não sintomas secundários [Young (2010)].

O problema central da investigação etiológica na AN é a dificuldade em distinguir causas e sintomas secundários da desnutrição. Kaye *et al* (2009) reforçaram este aspeto considerando duas categorias de alterações neurobiológicas: pré-existentes, isto é, traços geneticamente determinados tradutores de suscetibilidade; e alterações secundárias à desnutrição responsáveis pela manutenção e progressão do distúrbio.

Revendo os estudos publicados identificam-se várias limitações que dificultam a avaliação e extrapolação a partir dos resultados, nomeadamente a reduzida dimensão das populações estudadas, decorrente da reduzida prevalência do distúrbio, e que determina elevada heterogeneidade e reduzido poder estatístico. Além disto, na maioria dos estudos, não são consideradas as especificidades epidemiológicas, nomeadamente o predomínio na população feminina adolescente, nem a transposição frequente para distúrbios bulímicos. Ainda, os dados publicados referem-se fundamentalmente aos cuidados de saúde, que, de um modo geral, incluem apenas os casos mais graves, não

necessariamente representativos do distúrbio na comunidade [Rask-Andersen *et al* (2009) e Scherag *et al* (2010)].

Em termos biológicos, embora a maioria das alterações sejam explicadas como secundárias à desnutrição e comportamentos alimentares aberrantes, algumas são apontadas como fatores de risco predisponentes. Na AN observa-se um aumento da atividade cognitiva, com marcada reatividade antecipatória e rigidez comportamental, perfeccionismo e obsessividade, compensando um déficit de função límbica e valorização hedônica e afetiva dos estímulos.

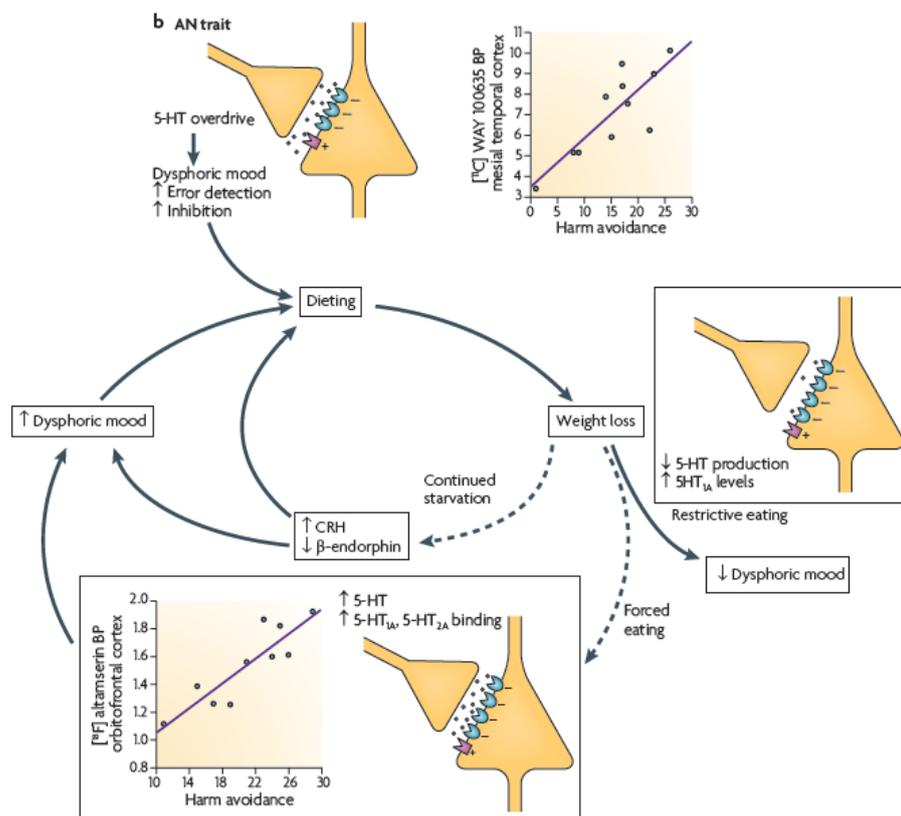


**FIGURA 3** | Modelo representativo da fisiopatologia da Anorexia Nervosa demonstrando a influência e interação entre fatores psicológicos e socioculturais.

Adaptado de Attia E (2010) Anorexia Nervosa: Current status and future directions. *Annu Ver Med*, 61:425-435.

Múltiplos estudos referem um aumento da atividade dos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico como traços predisponentes na AN, sustentados pela incompleta normalização dos mesmos após remissão, sugerindo uma condição preexistente.

A hiperserotoninemia associa-se a saciedade e ansiedade, comportamento de evitamento e perfeccionismo. As alterações fisiológicas na adolescência contribuem para acentuar este sistema e exagerar este temperamento, resultando num humor disfórico crónico. Na AN com a alteração da relação humor-comida, os alimentos parecem atuar com anorexígenicos, na medida em que a recusa alimentar diminui o humor disfórico, por diminuição dos níveis extracelulares de serotonina. Quando forçados a comer os alimentos estimulam o sistema serotoninérgico, acentuando o humor disfórico, e tornando o ato de comer aversivo (FIGURA 4) [Bosnac *et al* (2005); Kaye *et al* (2009); Dowman *et al* (2010); Scherag *et al* (2010)].



**FIGURA 4** | O papel da serotonina na anorexia nervosa.

Adaptado de: Kaye WH, Fudge JL, Paulus M (2009) New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews – Neuroscience*, 10:573-584.

O aumento da atividade dopaminérgica associa-se à recusa alimentar, perda de peso, hiperatividade, alterações menstruais, distorção da imagem corporal, obsessividade e impulsividade. Este sistema modula, pela sua função límbica, a motivação para comer, mediando o reforço dos comportamentos aberrantes por ativação de neurocircuitos do sistema mesolímbico dopaminérgico [Kaye *et al* (2009)].

Os peptídeos canabinóides, endógenos e exógenos, têm efeitos orixogénicos, estimulando o apetite. Após período de restrição alimentar a ativação destas vias intensifica-se, nomeadamente no subtipo restritivo da AN, como mecanismo compensatório, na tentativa de estimular a alimentação. Este sistema biológico está envolvido no sistema motivacional de procura e ingestão alimentar. Por interação com sistema mesolímbico, medeiam aspetos de reforço dos comportamentos alimentares aberrantes, no subtipo restritivo devido através da sensação de poder, de realização pessoal em conseguir manter controlo / restrição; no subtipo purgativo pelo reforço das propriedades hedónicas da nutrição hipercalórica, favorecendo a ingestão compulsiva destes alimentos [Kaye *et al* (2009)].

Em termos socioculturais, a promoção em algumas culturas de ideais de magreza, com criticismo e *bullying* associado ao aspeto físico, encorajam comportamentos de restrição alimentar e controlo do peso, constituindo um fator de risco aumentado. Além disto, experiências adversas como negligência ou abuso sexual, também aumentam o risco de desenvolver um DCA. A interação dos fatores biológicos predisponentes, nomeadamente as profundas alterações hormonais na adolescência, com um ambiente stressante e focado no peso e imagem corporal são apontados por vários autores como possíveis desencadeadores na AN [Treasure *et al* (2010)].

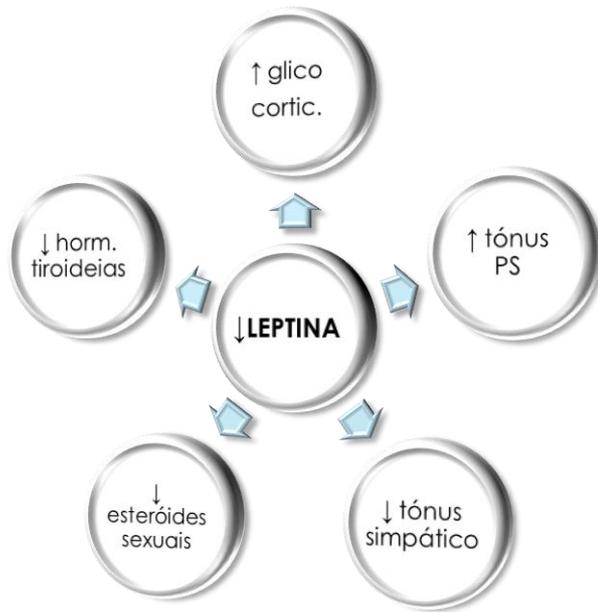
## Fisiopatologia

Um estudo conduzido durante a Segunda Guerra Mundial documentou que homens previamente saudáveis, após perda de 25% do peso corporal, desenvolveram sintomas de depressão, ansiedade, obsessividade, insônia, e diminuição de libido, assim como rituais alimentares bizarros, sugerindo que muitos dos sintomas fisiológicos comuns na AN resultam diretamente do estado de desnutrição [Attia e Walsh (2009)].

A desnutrição associa-se a significativas alterações neuroendócrinas, explicadas como mecanismos adaptativos: depressão da função reprodutiva para limitar a procriação; diminuição nas hormonas tiroideias para conservação metabólica; elevação do cortisol para mobilização das reservas energéticas; elevação da hormona do crescimento (GH) com redução do fator de crescimento *insulina-like* 1 (IGF-1), traduzindo um estado diminuição do consumo energético no processo de crescimento, permitindo que estas hormonas estimulem a lipólise como fonte energética alternativa.

Em indivíduos saudáveis a manutenção de um baixo peso é acompanhado da diminuição do consumo energético pelo aumento da eficiência energética muscular, sem diminuição do tempo de atividade física, com inibição do tonús nervoso simpático e diminuição dos níveis de leptina em circulação, assim como de tiroxina (T<sub>4</sub>) e triiodotironina (T<sub>3</sub>), que atuam coordenadamente em favor da recuperação de peso [Heberbrand *et al* (2007)].

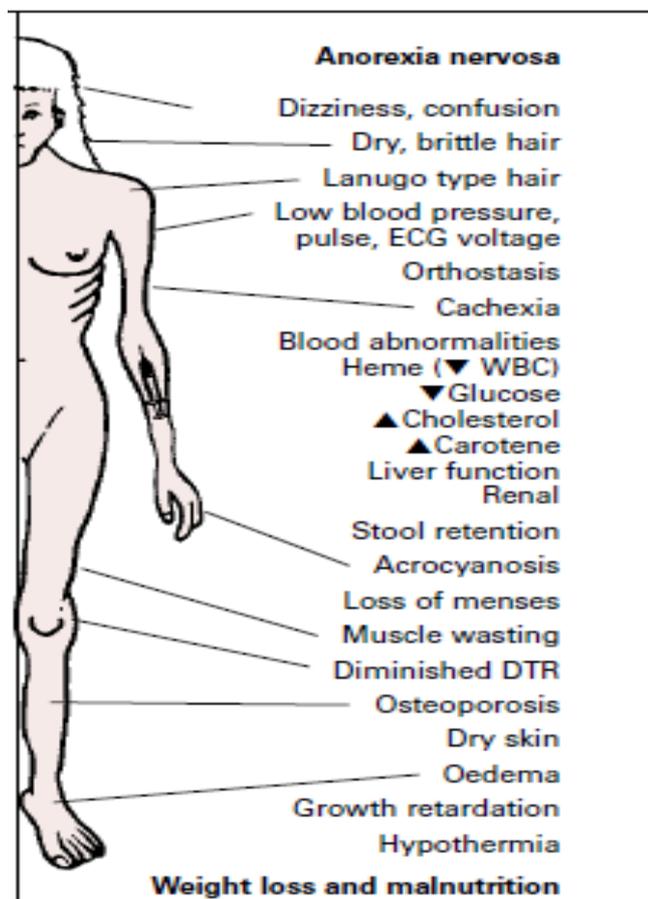
Estudos científicos realizados com reposição exógena de leptina para valores normais, reverteram estas alterações, o que permitiu deduzir que estas adaptações fisiológicas e endócrinas ao baixo peso surgem na sequência da hipoleptinémia (*FIGURA 5*) [Heberbrand *et al* (2007)].



**FIGURA 5** | Alterações associadas à redução dos níveis de leptina na anorexia nervosa.

## Apresentação Clínica

Na maioria dos casos a clínica na AN é ego-sintónica particularmente numa fase inicial, não sendo, na maioria dos casos, por iniciativa própria a procura dos cuidados de saúde. A apresentação clínica (*FIGURA 6*), pode ser relativamente inespecífica, manifestando tipicamente fadiga, tonturas, amenorreia, emagrecimento marcado, pele seca, queda de cabelo, obstipação, desconforto abdominal, azia, palpitações e insónia [Katz e Vollenhoven (2000); Attia (2010); Rosen *et al* (2010)].



**FIGURA 6** | Achados Comuns no Exame Físico na Anorexia Nervosa

Adaptado de: Gonzalez A (2007) Eating disorders in adolescents, Australian Family Physician, 30(8).

Tendo em conta o facto da AN poder afetar qualquer sistema orgânico e das complicações médicas poderem ser graves e potencialmente fatais, a avaliação inicial deve incluir além do estabelecimento do diagnóstico, a avaliação médica e nutricional, determinação da severidade e avaliação psicossocial.

A maioria dos resultados laboratoriais são normais, contudo não permitem excluir distúrbios severos e instabilidade médica, devendo ser sempre realizada uma avaliação minuciosa. Esta avaliação deve, numa segunda fase, compreender a realização de exames complementares mais específicos, referentes nomeadamente ao aparelho esquelético, sistema cardiovascular e função cerebral [Gonzalez (2007); Williams *et al* (2008); Rosen *et al* (2010)].

A nível psicológico destaca-se a obsessividade relativamente à alimentação, imagem corporal e peso, com muitos doentes a procurarem ajuda médica para emagrecer, apesar do baixo peso. É essencial avaliar os padrões alimentares assim com a perceção da imagem corporal e as convicções quanto ao peso e alimentação. A presença de comorbilidades psiquiátricas é comum, devendo ser pesquisadas, nomeadamente, distúrbios de ansiedade, DOC e depressão [Gonzalez (2007); Williams *et al* (2008); Rosen *et al* (2010)].

Os hábitos tabágicos, etílicos e toxicológicos são também importantes, sendo frequente, particularmente no subtipo purgativo, o consumo abusivo de diuréticos, laxantes e outras drogas. Da mesma forma é comum, nesta subpopulação, a ideação e tentativas suicidas, constituindo uma das principais causas de morte na AN. Deve ainda avaliar-se a existência de história de abuso físico ou sexual, não incomuns nestes pacientes, assim como o contexto e suporte socio-familiar [Gonzalez (2007); Williams *et al* (2008); Rosen *et al* (2010)].

## Complicações Médicas

As complicações médicas associadas à AN são frequentes, potencialmente graves, mas na sua maioria reversíveis com reabilitação alimentar e/ou paragem dos comportamentos purgativos compensatórios. Algumas complicações merecem particular atenção pela sua potencial irreversibilidade, a referir, atraso de crescimento, alterações da estrutura cerebral e redução da densidade mineral óssea (DMO) [Rosen *et al* (2010)].

Numa fase inicial as alterações somáticas apresentadas podem ser explicadas como adaptações fisiológicas a um estado de depleção energética decorrente da desnutrição, contudo, com a progressão do distúrbio, a capacidade adaptativa é ultrapassada. Progressivamente desenvolve-se um estado hipometabólico, com conseqüente hipotermia e compromisso do funcionamento de praticamente todos os sistemas orgânicos [Rosen *et al* (2010)].

A nível cardiovascular, comumente registam-se alterações ortostáticas da pressão arterial e frequência cardíaca com hipotensão e bradicardia (*FIGURA 7*), e um défice de perfusão periférica com extremidades frias, prolongamento do tempo de reperfusão capilar, e, por vezes, acrocianose. Podem também ocorrer alterações dos processos de condução elétrica, com prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (ECG), fatores de mau prognóstico e uma das principais causas de morte súbita na AN [Attia (2010); Rosen *et al* (2010)]. Menos frequentemente são referidas: prolapso da válvula mitral, derrame pericárdico e insuficiência miocárdica. Casos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram associados ao processo de realimentação [Rosen *et al* (2010)].



**FIGURA 7** | Alterações do ECG de paciente com anorexia nervosa. Bradicardia sinusal.

As alterações gastrointestinais são outro componente frequente, com descrição de sensação de distensão abdominal e plenitude pós-prandiais, para as quais contribui o atraso do esvaziamento gástrico e o prolongamento do tempo do trânsito intestinal [Rosen *et al* (2010)]. Associados a comportamentos purgativos são ainda frequentes sintomas de refluxo gastroesofágico, podendo ocorrer hemorragias ligeiro-moderadas e também hipertrofia das glândulas salivares, nomeadamente com parotidite [Rosen *et al* (2010)]. Hemorragias intensas, secundárias a lacerações de Mallory-Weiss, assim como a rotura esofágica ou gástrica, são condições potencialmente letais, possíveis mas raras [Rosen *et al* (2010)]. Casos de prolapso rectal podem também ocorrer na sequência de consumo abusivo de laxantes e/ou obstipação grave [Rosen *et al* (2010)].

A nível hepático regista-se, nos casos mais severos, o aumento dos níveis das transaminases, manifestando, segundo Narayanan *et al* (2010) um quadro de esteatose, mais frequente durante a realimentação [Weaver e Liebman (2011)]. Casos de insuficiência hepática aguda são referidos na sequência de episódios de hepatite isquémica por hipotensão e hipoperfusão hepáticas [Dowman *et al* (2010)].

Distúrbios eletrolíticos significativos, hipocaliémia e hipoclorémia, são tipicamente associados à AN purgativa, não sendo característicos no subtipo restritivo

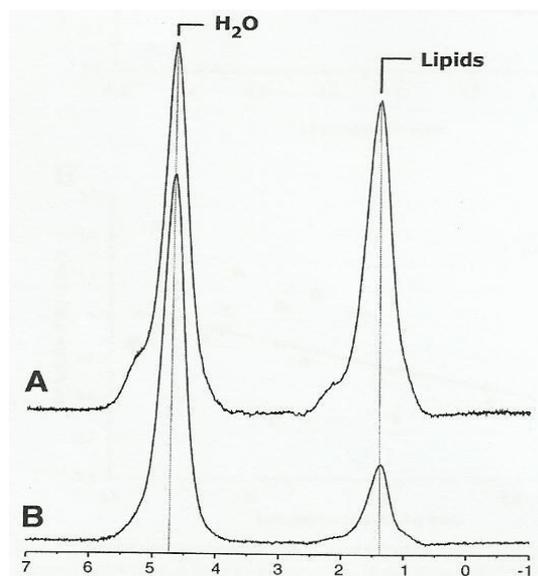
[Weaver e Liebman (2011)]. Desidratação pode ser observada em qualquer doente com AN podendo causar, em alguns casos, sintomas ortostáticos, pré-síncope ou mesmo síncope [Rosen *et al* (2010)]. A desidratação crónica pode induzir pseudohiperaldosteronismo, numa tentativa de conservar água, contribuindo para a hipocaliémia [Rosen *et al* (2010)]. A alcalose metabólica hipoclorémica associa-se a perdas eméticas crónicas, por outro lado, pode ocorrer alcalose metabólica hiperclorémica pelo consumo abusivo de laxantes e consequente perda de bicarbonato [Rosen *et al* (2010)]. Hiponatremia dilucional pode ocorrer associada à substituição da ingestão alimentar por líquidos (água, chás) [Rosen *et al* (2010)]. A restrição alimentar pode conduzir ainda a hipomagnesiémia, fator de risco para morte súbita, podendo interferir como a capacidade dos pacientes hipocaliémicos em repor as reservas de potássio. A presença de edemas, por vezes significativa, resulta da hipoproteinemia, em associação ao uso de laxantes ou ao período de realimentação [Rosen *et al* (2010)].

Relativamente à função renal, observa-se elevação dos níveis séricos azoto ureico (BUN), alterações geralmente reversíveis com a remissão da AN [Weaver e Liebman (2011)]. Verifica-se um comprometimento da capacidade de controlar a concentração urinária, atribuída à disfunção hipotalâmica e consequente défice na secreção de vasopressina (ADH), associada a uma resposta periférica incompleta, sugestiva de comprometimento renal, e que se manifestam por poliúria e enurese noturna [Kanbur *et al* (2011)].

Segundo a revisão de Hütter *et al* (2009), as alterações hematológicas são um achado comum, com um terço dos casos registando anemia ou leucopenia e 5-10% com trombocitopenia. A anemia é normocítica normocrómica, com níveis normais de eritropoietina, ferritina, ácido fólico e vitamina B12; morfologicamente regista-se anisocitose, poiquilocitose e, ocasionalmente, acantocitose. A severidade da anemia

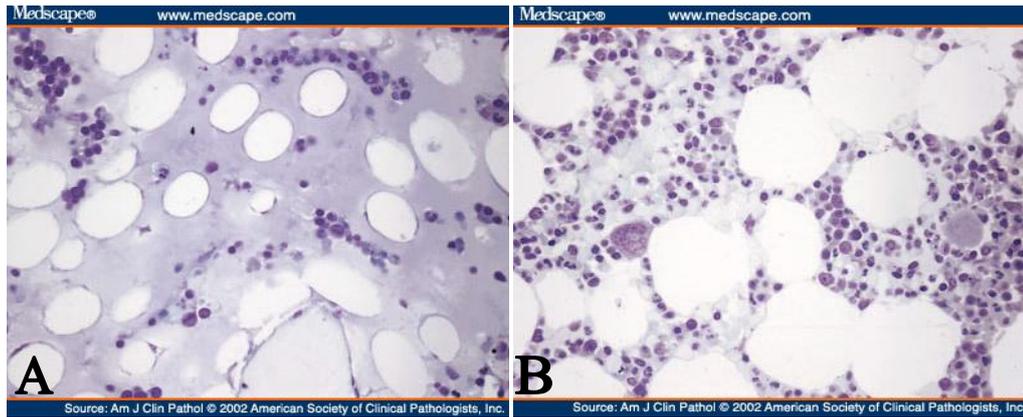
pode ser mascarada pela depleção de sódio e hemoconcentração decorrente de comportamentos purgativos. Na linhagem leucocitária é frequente leucopenia moderada, contudo sem associação a um aumento do risco infeccioso. Quando presente a trombocitopenia é ligeira a moderada, sem déficit funcional global e complicações raras.

De acordo com Ecklund *et al* (2010) o mecanismo fisiopatológico subjacente a estes distúrbios são alterações estruturais atroficas da medula óssea, com conversão precoce de medula hematopoiética em medula adipocitária, por inibição da osteogénese, diminuição da celularidade medular e aumento do conteúdo hídrico (hiperhidratação), contribuindo para a diminuição da DMO comum neste distúrbio (*FIGURA 8*) (*FIGURA 9*).



**FIGURA 8** | Análise de medula óssea por espectometria por ressonância magnética de uma doente com anorexia nervosa (A) e de um indivíduo saudável com a mesma idade (B). O pico de ressonância lipídica em A indica um maior conteúdo lipídico da medula óssea.

Adaptado de Bredella MA, Fazeli PK, Miller KK, Misra M, Torriani M, Thomas BJ, Ghomi RH, Rosen CJ, Klibanski A (2009) Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:2129-2136.



**FIGURA 9** | Reversão da degeneração gelatinosa da medula óssea de paciente com Anorexia Nervosa (com perda de 31% peso corporal), após tratamento com normalização de peso corporal. Previamente ao tratamento A; medula recuperada, com morfologia normal, em B.

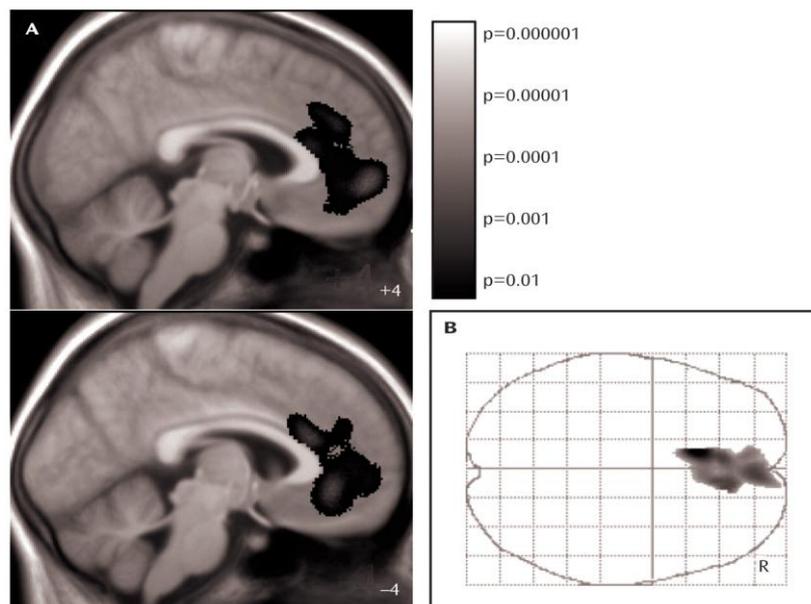
Adaptado de Abella E, Feliu E, Granada I, Millá F, Oriol A, Ribera JM, Sánchez-Planell L, Berga LI, Reverter JC, Rozman C (2002) Bone Marrow Changes in Anorexia Nervosa: Results. American Journal of Clinical Pathology, 118(4).

Adicionalmente a nível dermatológico observa-se frequentemente lanugo (*FIGURA 10*) e descoloração amarelada pela hipericarotenémia, assim como alterações no cabelo (*FIGURA 10*) e unhas e estomatite angular, relacionadas com défices vitamínicos ou comportamentos purgativos [Rosen *et al* (2010)].



**FIGURA 10** | Queda de cabelo (à esquerda) e lanugo (à direita) alterações frequentes em doentes com Anorexia Nervosa.

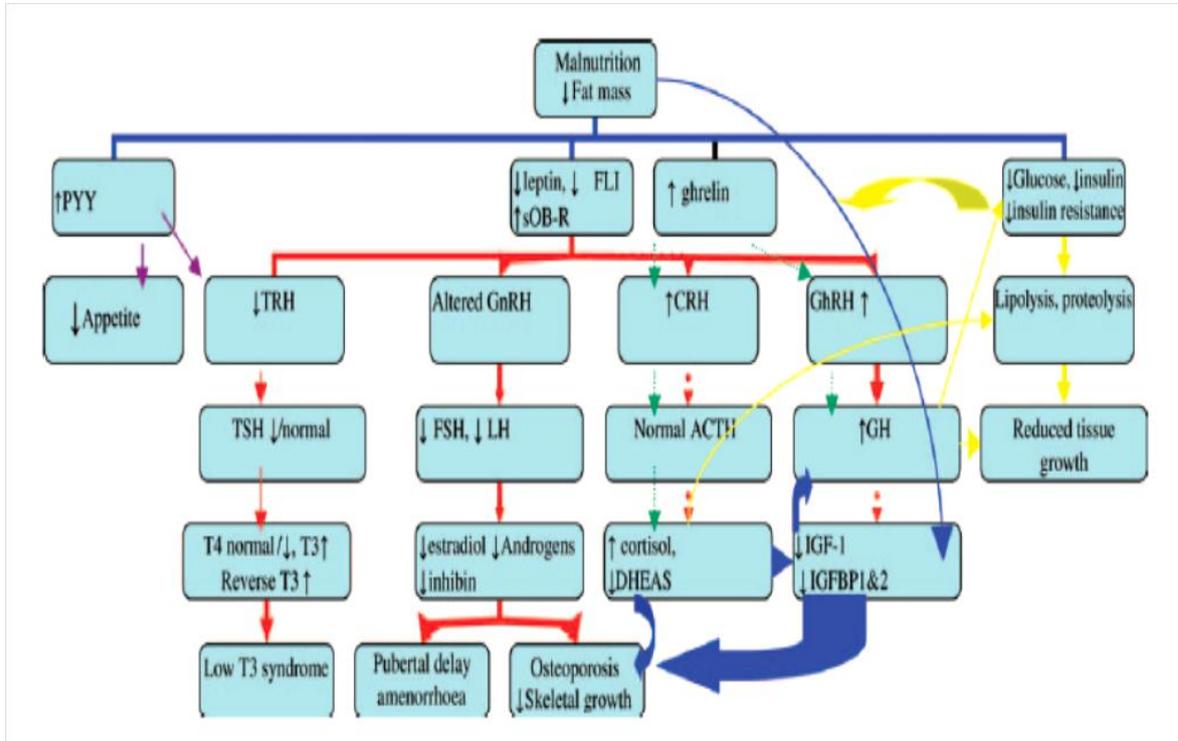
A nível cerebral observam-se défices de volume de substância branca e cinzenta em associação com níveis elevados de LCR, proporcionais ao emagrecimento (*FIGURA 11*) [Rosen *et al* (2010)]. A hipercortisolinémia, secundária à disfunção do eixo adrenal, é apontada como mecanismo fisiopatológico destas alterações [Rosen *et al* (2010)]. Foi demonstrado o comprometimento de múltiplas funções cognitivas, nomeadamente da atenção, funções executivas, memória verbal e visual e capacidades visuoespaciais, contudo não parecem proporcionais às alterações estruturais, traduzindo uma diminuição global e focal da atividade cerebral [Rosen *et al* (2010); Weaver e Liebman (2011)]. Dados apontam para uma recuperação da substância branca mas persistência das alterações da massa cinzenta, no período de remissão [Rosen *et al* (2010)].



**FIGURA 11** | Imagem de ressonância magnética em T1 mostrando a diminuição focal da massa cefálica cinzenta no córtex cingulado de doente com Anorexia Nervosa.

Adaptado de Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, Backmund H, Gerlinghoff M, Lommer P, Schnebel A, Wohlschläger AM, Zimmer C, Nunnemann C (2007) Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*, 164:1850-1857.

As alterações endócrinas estão entre os caracteres mais frequentes na AN, envolvendo virtualmente todas as glândulas e eixos hormonais (FIGURA 12) [Lawson e Klibanski (2008); Usdan et al (2008); Rosen *et al* (2010); Weaver e Liebman (2011)].



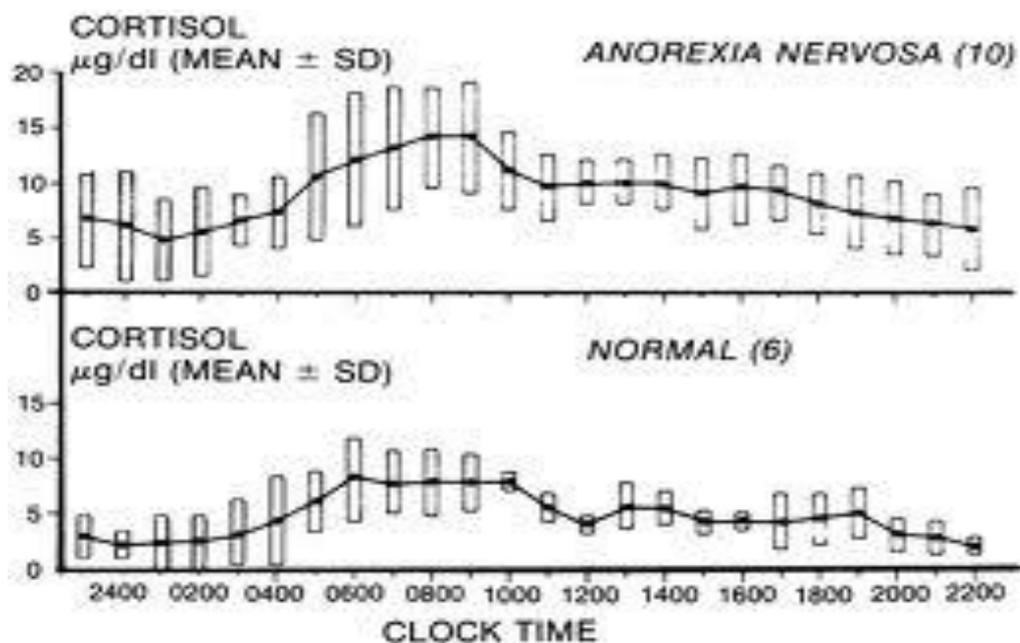
**FIGURA 12** | Esquema ilustrativo da complexidade de adaptações hormonais ao estado de desnutrição nos pacientes com Anorexia Nervosa. [sOB-R - recetor solúvel da leptina].

Adaptado de: Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M (2008) Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 115:304-315.

As alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonada (HHG) serão abordadas seguidamente no trabalho.

Relativamente ao funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) verifica-se um estado de hipercortisolémia, com aumento da frequência e intensidade do pulso de secreção e perda do seu ritmo circadiano (FIGURA 13), associado à diminuição do metabolismo do cortisol regulado pela T<sub>3</sub> (também diminuída) e estimulado pela condição de hipoglicémia e hipoinsulinémia, comumente presentes na

AN. O ponto do eixo alterado permanece em discussão. Esta hiperatividade traduz uma necessidade adaptativa ao stress fisiológico no estado de desnutrição. Tipicamente registam-se níveis elevados de hormona de libertação da corticotropina (CRH) sugestivo de resistência periférica. Os doentes não têm uma aparência chushingóide, contudo, o excesso de cortisol traduz-se em distúrbios do humor (ansiedade e depressão), défice neurocognitivo, atrofia do hipocampo, miopatia e perda de massa óssea. A acumulação adipocitária central não se verifica, provavelmente pela falta de substrato e resistência à ação do cortisol. Estas alterações parecem reversíveis no período de remissão, sendo a normalização da ação da CRH mais tardia.

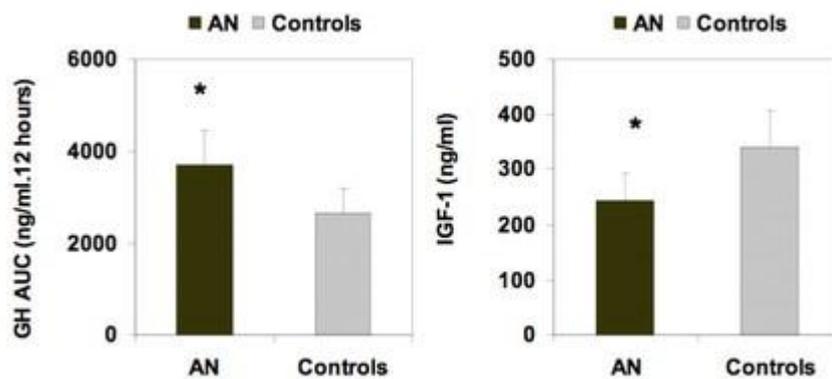


**FIGURA 13** | Elevação dos níveis séricos de cortisol em pacientes com anorexia nervosa, comparados com indivíduos saudáveis com idade e sexo correspondentes.

Boyer RM, Helman LD, Roffwarg H (1977) Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 296:190.

Regista-se ainda uma resistência adquirida à GH, com elevação dos níveis séricos, por aumento da intensidade e frequência de secreção basal e pulsátil.

Adicionalmente, na desnutrição ocorre bloqueio da síntese hepática de IGF-1, com consequente perda do feedback negativo deste fator sobre a secreção hipofisária da GH (FIGURA 14). Outras alterações potencialmente envolvidas são a atenuação do tónus somatostatinérgico e aumento da secreção de hormona de libertação da GH (GH-RH). Clinicamente pode ocorrer atrofia muscular, défice de crescimento linear e perda de massa óssea. O défice de crescimento traduz a interação de vários distúrbios hormonais, deficiências tiroideias e de hormonas sexuais e elevação e resistência ao cortisol e GH. A reabilitação nutricional reverte de forma variável este défice, podendo ocorrer casos de baixa estatura.



**FIGURA 14** | Diminuição dos níveis de hormona do crescimento (GH) e fator de crescimento insulina-like (IGF-1) na Anorexia Nervosa.

Adaptado de Jacobson-Dickman E, Misra M (2010) Skeletal abnormalities in anorexia nervosa. *IBMS BoneKEy*, 7:63-87.

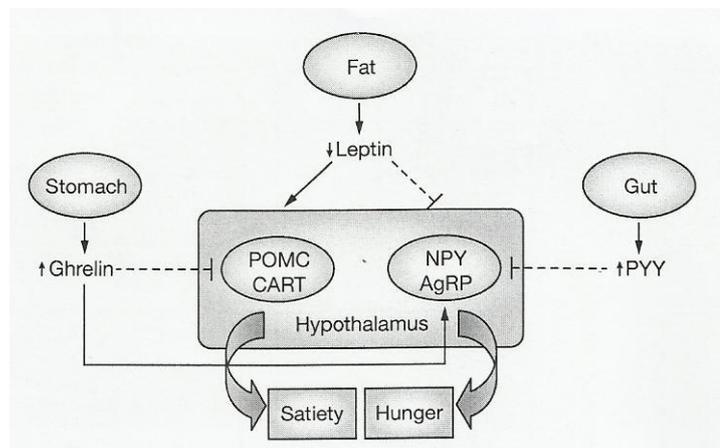
A nível tiroideu o distúrbio bioquímico na AN é muito semelhante à *Sick Euthyroid Syndrome*, com níveis consideravelmente reduzidos de T3, e níveis elevados de T3 reversa (T3r), devido fundamentalmente à conversão preferencial de T4 em T3r, biologicamente inativa. Os níveis de T4 encontram-se num patamar normal ou ligeiramente elevado, devido à redução da taxa de conversão periférica. Os níveis de tireotrofina (TSH) no limite inferior da normalidade, traduzem o comprometimento da

resposta hipofisária à diminuição dos níveis das hormonas tiroideias. A atrofia tiroideia é comum, devido à malnutrição e conseqüente diminuição dos níveis de IGF-1. A clínica é típica de hipotiroidismo, com bradicardia, hipotermia, hipotensão, pele seca e taxa metabólica reduzida. De um modo geral estas alterações revertem com a normalização do peso e comportamentos alimentares.

Nos pacientes adolescentes as alterações endócrinas, nomeadamente os baixos níveis de estrogénios, androgénios, T3, IGF-1 e leptina, assim como aos níveis elevados de catecolaminas e glucocorticoides, conjuntamente com os défices nutricionais diretamente decorrentes da malnutrição associam-se a alterações do metabolismo ósseo [Teng (2011)]. Sendo este um período essencial no desenvolvimento esquelético, as alterações verificadas são críticas e potencialmente irreversíveis, com não atingimento do pico máximo de massa óssea e risco futuro de osteoporose e incidência aumentada de fraturas ósseas [Jayasinghe *et al* (2008)]. De um modo geral, ocorre um aumento dos marcadores de reabsorção óssea e diminuição dos parâmetros de osteossíntese. Um défice de crescimento pode também ocorrer, na sequência do hipoestrogenismo e défice de IGF-1.

Relativamente às hormonas reguladoras do apetite e metabolismo energético observam-se alterações tanto nas hormonas orexigénicas como anorexigénicas (*FIGURA 15*). Os níveis de leptina e peptídeo YY (anorexigénicos), encontram-se, respetivamente, diminuídos e elevados na AN. A leptina, produzida nos adipócitos, funciona como sinal das reservas energéticas orgânicas e inibidor do apetite pela sua ação a nível hipotalâmico, interferindo em múltiplos aspetos da fisiopatologia da AN, modulando múltiplos eixos endócrinos, nomeadamente o eixo HHG. Na AN tanto a secreção basal como os pulsos de leptina diminuem, como mecanismo adaptativo. Com a recuperação de peso assiste-se, normalmente a hiperleptinémia, com normalização a

longo prazo. O peptídeo YY (PYY), hormona intestinal, é secretada em resposta à ingestão calórica, encontrando-se níveis elevados na AN. O facto de não ocorrer uma normalização completa após remissão da doença é sugestivo da sua implicação na suscetibilidade para o desenvolvimento de AN. A grelina, hormona peptídica gástrica, além das suas ações orexigénicas, ativa o eixo da GH e a secreção de cortisol. Os níveis de grelina encontram-se elevados, por aumento da amplitude do pulso secretório, traduzindo uma adaptação fisiológica à desnutrição.



**FIGURA 15** | Esquema representativo das alterações nos níveis de hormonas reguladoras do apetite na Anorexia Nervosa.

Lawson EA, Klibanski (2008) Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*, 4(7):407-414.

De um modo geral, a nível nutricional, os pacientes com AN apresentam hipoglicémia e hipoinsulinémia, com elevação das reservas de glicogénio, alterações metabólicas frequentemente persistentes após remissão do distúrbio. Estas sequelas traduzem-se num certo grau de resistência insulínica, com preferência metabólica para o consumo de glucose ao invés das reservas lipídicas. As dislipidémias são também frequentes, com hipercolesterolémia, devido à redução do metabolismo do colesterol. Podem ainda ocorrer défices vitamínicos.

## Terapêutica

A complexidade fisiopatológica da AN traduz-se na necessidade da intervenção coordenada de uma equipa multidisciplinar que satisfaça as necessidades de suporte médico, nutricional e psicossocial, com planos terapêuticos individualizados considerando as especificidades pessoais e a variabilidade de apresentações, com base na idade e fatores patológicos [Bulik *et al* (2007); Diamanti *et al* (2007); Rosen *et al* (2010)].

A baixa incidência e prevalência, a falta de suporte empírico das várias abordagens, a variabilidade na apresentação clínica, os elevados custos terapêuticos e as complexas interações entre os problemas médicos e psiquiátricos, constituem os principais obstáculos na investigação terapêutica na AN [Bulik *et al* (2007)], o tratamento deste distúrbio permanece por isso um desafio. Além disto apenas uma reduzida percentagem de doentes são tratados, seja porque não procuram ajuda por si mesmos ou por não referênciação para programas terapêuticos específicos [Attia e Walsh (2009)].

De forma consensual pode afirmar-se que a estabilização médica e a reabilitação nutricional são os determinantes mais importantes a curto prazo, segundo Rosen *et al* (2010), essenciais na correção de défices cognitivos, necessária para as subsequentes intervenções psicoterapêuticas.

Na psicoterapia comportamental, pode optar-se por uma abordagem mais dinâmica ou de suporte, desde a terapia cognitivo-comportamental (TCC), familiar, individual ou de grupo [Bulik *et al* (2007)], não existindo na literatura consultada consenso ou recomendações formais quanto à escolha de uma modalidade em detrimento de outra [Williams *et al* (2008)].



**FIGURA 16** | Esquema de abordagem do doente com Anorexia Nervosa.

Em termos nutricionais, a modalidade de alimentação enteral é considerada preferível, sendo que, em casos de desnutrição severa ou com pacientes não colaborantes, pode recorrer-se à sonda nasogástrica (SNG). A nutrição parenteral não é geralmente recomendada, contudo, segundo Diamanti *et al* (2007), constitui uma alternativa segura e eficaz, nos casos de complicações médicas e compliance reduzida à alimentação enteral. O processo deve ser progressivo no referente ao tamanho, frequência e densidade calórica das refeições, promovendo a variedade alimentar e, se necessário, recorrendo a suplementos multivitamínicos para colmatar défices de micronutrientes [Rosen *et al* (2010)].

Particularmente nos pacientes severamente desnutridos a reabilitação alimentar deve ser necessariamente lenta e progressiva com monitorização cuidada, para evitar o *Síndrome de Realimentação* [TABELA 2] (FIGURA 17) com consequências potencialmente fatais. O maior risco refere-se aos hidratos de carbono, na medida em que a sua introdução induz a libertação de insulina, o que num organismo desnutrido se

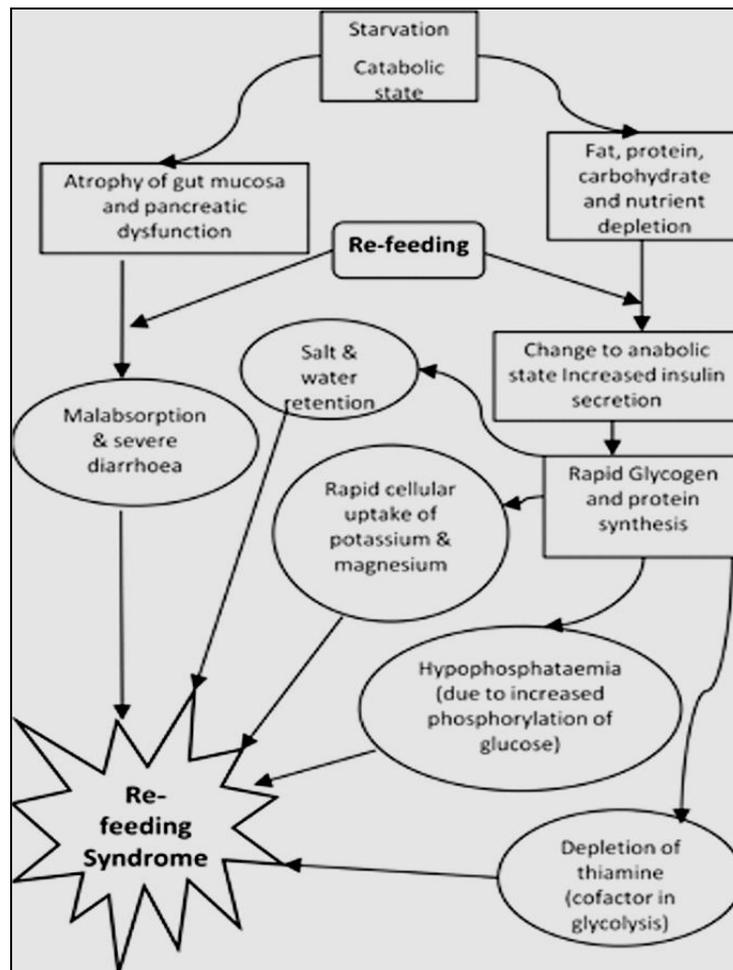
associa a consequências eletrolíticas e hemodinâmicas severas. A insulina tem uma ação antinatriurética estimulando o influxo intracelular de eletrólitos, como potássio, magnésio e, principalmente, fósforo. A queda brusca dos níveis séricos desses eletrólitos pode culminar em rabdomiólise, disfunção leucocitária, insuficiência respiratória e cardíaca, arritmias, coma e morte [Mehanna *et al* (2008)].

---

## TABELA 2 | Síndrome de Realimentação

- ✓ Síndrome de realimentação é uma condição potencialmente fatal, causada pela rápida iniciação da realimentação após um período de desnutrição.
- ✓ Caracteriza-se por hipofosfatemia associada a transferências de fluidos e eletrólitos, e complicações clínicas e metabólicas.
- ✓ A consciencialização quanto a esta possível complicação e a identificação dos pacientes em risco é crucial, uma vez que a condição pode ser prevenida e as complicações metabólicas evitadas.
- ✓ Os pacientes em risco incluem pacientes cronicamente desnutridos e aqueles com reduzido ou nenhum *intake* energético nos últimos 10 dias.
- ✓ A realimentação deve ser iniciada com baixo nível energético. Suplementos vitamínicos devem ser iniciados com a realimentação e continuados num período mínimo de 10 dias.
- ✓ Correção dos desequilíbrios hidroeletrólíticos antes da realimentação é desnecessária, devendo realizada em simultâneo.

Adaptado de: Mehanna HM, Moledina J, Travis J (2008) Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *British Medicine Journal*, 336:1495-1498.



**FIGURA 17** | Síndrome de Realimentação.

Relativamente à psicoterapia, a abordagem familiar continua, apesar dos estudos etiopatológicos terem determinado a perda do seu suporte científico, a ser uma estratégia efetiva e baseada na evidência, recomendada em crianças e adolescentes [Treasure *et al* (2010)]. Segundo o método de Maudsley, compreendem-se três fases: primeiro os pais, apoiados pelo terapeuta, assumem a responsabilidade e controlo, assegurando nutrição e comportamentos adequados; na segunda fase, após uma recuperação significativa de peso, o doente é ajudado a gradualmente recuperar a responsabilidade; na fase final, em normopeso, são abordadas as questões gerais do desenvolvimento do adolescente alterados pelo distúrbio alimentar [Rosen *et al* (2010)].

Os resultados obtidos parecem particularmente favoráveis nos casos de curta duração e instalação precoce [Bulik *et al* (2007); Weaver e Liebman (2011)]. Os principais fatores de insucesso são a presença de comorbilidades psiquiátricas, idade superior a 18 anos e comportamentos familiares problemáticos, como hostilidade e criticismo [Weaver e Liebman (2011)]. Realçando a necessidade de uma avaliação inicial da capacidade familiar de ativamente orientar a reabilitação nutricional do doente. Em famílias disfuncionais devem ser consideradas abordagens alternativas, mais individualizadas ou em regime hospitalar [Weaver e Liebman (2011)].

Relativamente aos doentes adultos, Bulik *et al* (2007) reforçam, numa revisão sistemática de 32 estudos terapêuticos, que a literatura é escassa e inconclusiva, não existindo evidências que suportem uma estratégia psicoterapêutica em particular. Os dados publicados apontam para a efetividade da TCC em reduzir o risco de recorrência, através da correção dos aspetos cognitivos e comportamentais associados à manutenção do distúrbio alimentar; não existem contudo dados que suportem a sua efetividade na doença aguda [Bulik *et al* (2007)].

Os programas comportamentais são programas estruturados de reabilitação baseados na definição de expectativas e recompensas / contingências associadas ao seu cumprimento. Embora extremamente úteis a curto prazo, não permitem alcançar a correção dos aspetos cognitivos aberrantes, associando um risco significativo de recaída. A principal indicação é o aumento insuficiente de peso ou, em crianças, um défice de crescimento, com abordagens menos intensivas. Após recuperação de peso os pacientes devem ser referenciados para tratamentos específicos para prevenção das recaídas. As *guidelines* apresentadas pela APA e *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) suportam os programas de reabilitação comportamental em doentes

não responsivos a tratamentos menos intensivos e referem a necessidade de estratégias estruturadas quando existe a combinação de alterações médicas e psicológicas.

A APA recomenda, com confiança clínica substancial, a hospitalização nos casos com desnutrição significativa. Segundo as recomendações do NICE, a maioria dos pacientes devem ser tratados em ambulatório, “com psicoterapia (e monitorização física) proporcionada por profissionais de saúde com competência específica no tratamento e avaliação do risco físico de indivíduos com DCA” [Attia e Walsh (2009)].

O curso terapêutico postulado por Weaver e Liebman (2011), para crianças e adolescentes com AN, baseado numa revisão da literatura, é de que, se medicamente seguro deve iniciar-se terapia familiar intensiva em ambulatório, coordenada por um médico orientador da terapêutica psicossocial e somática. Se esta abordagem falhar, recomendam um curto período (10 a 14 dias) de hospitalização, para avaliação, correção metabólica, e iniciação da reabilitação alimentar, conjuntamente com seções de refeição familiar.

A hospitalização constitui geralmente a última linha terapêutica, reservada para casos de maior severidade médica, insucesso da abordagem em ambulatório e complicações médicas, ou sem suporte psicossocial adequado (*TABELA 3*). O risco reside no escasso envolvimento familiar, que dificulta a transição para o exterior, na medida em que prejudica o poder da família em controlar e promover a reabilitação [Rosen *et al* (2010); Treasure *et al* (2010); Weaver e Liebman (2011)].

**TABELA 3 | Indicações para Hospitalização na Anorexia Nervosa**

- Frequência cardíaca <50 bpm
- Pressão arterial sistólica < 80 mmHg e pressão arterial diastólica < 40 mmHg
- Redução ortostática da pressão arterial > 10 mmHg
- Alterações no ECG, principalmente prolongamento do intervalo QTc
- Temperatura < 35,5°C
- Peso corporal < 75% do peso ideal previsto para idade e altura (IMC<15)
- Distúrbios eletrolíticos

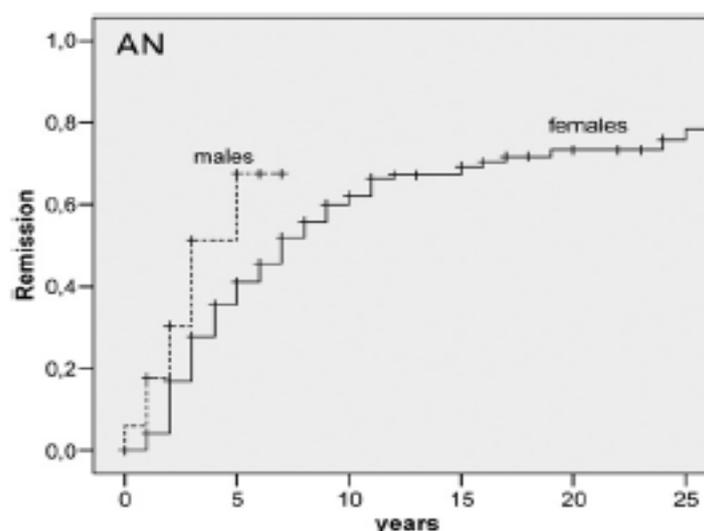
Adaptado de: Gonzalez A (2007) Eating disorders in adolescents, *Australian Family Physician*, 30 (8).

O regime em hospital de dia constitui uma tentativa de prevenir o internamento e, em alguns casos, uma transição entre a hospitalização e o ambulatório, promovendo a recuperação num ambiente familiar e social mais natural. Tipicamente envolve períodos de 8 a 10 horas, 5 dias por semana. Apesar dos resultados favoráveis registados a curto prazo, a pequena amostragem e dificuldade em conduzir ensaios clínicos randomizados, dificultam a avaliação da sua efetividade [Fitting *et al* (2008); Rosen *et al* (2010)].

A farmacoterapia assume um papel secundário. Segundo Crow *et al* (2009), numa revisão da literatura, não existem evidências convincentes que suportem qualquer abordagem farmacológica, seja na fase aguda ou de manutenção da doença. A farmacoterapia é por vezes prescrita mas tendo como alvo os sintomas associados de depressão e ansiedade [Rosen *et al* (2010)]. Para a variedade de fármacos analisados quanto à sua aplicabilidade os resultados são de um modo geral negativos, com vários motivos potenciais como a reduzida compliance, défices nutricionais, seleção de alvos terapêuticos inadequados, monoterapia, inexistência de modelos animais, falta de interesse da indústria ou fatores intrínsecos à doença [Crow *et al* (2009)]. Uma abordagem farmacológica potencialmente mais eficaz envolve a identificação e modificação de sintomas específicos com o objetivo de facilitar a reabilitação nutricional e psicoterapia.

## Evolução e Prognóstico

O curso da AN, embora extremamente variável é frequentemente prolongado, 50% dos pacientes não recuperam antes dos 6 anos de tratamento, sendo o tempo médio de recuperação nos doentes sem outros distúrbios cerca de 3,3 anos, enquanto, nos indivíduos com comportamentos purgativos é superior a 11 anos [Finfgeld (2002)]. A probabilidade de melhoria parece diminuir com o tempo, mas existem relatos de casos individuais de recuperação após 10-15 anos. Støving *et al* (2010) reportaram uma duração média, desde o início até à remissão, de 7 anos no género feminino *versus* 3 anos no género masculino (*FIGURA 18*). Contudo os dados em literatura são muito variados e discordantes, pelas diferenças de metodologia, definições de remissão e duração do *follow-up* (*TABELA 4*).

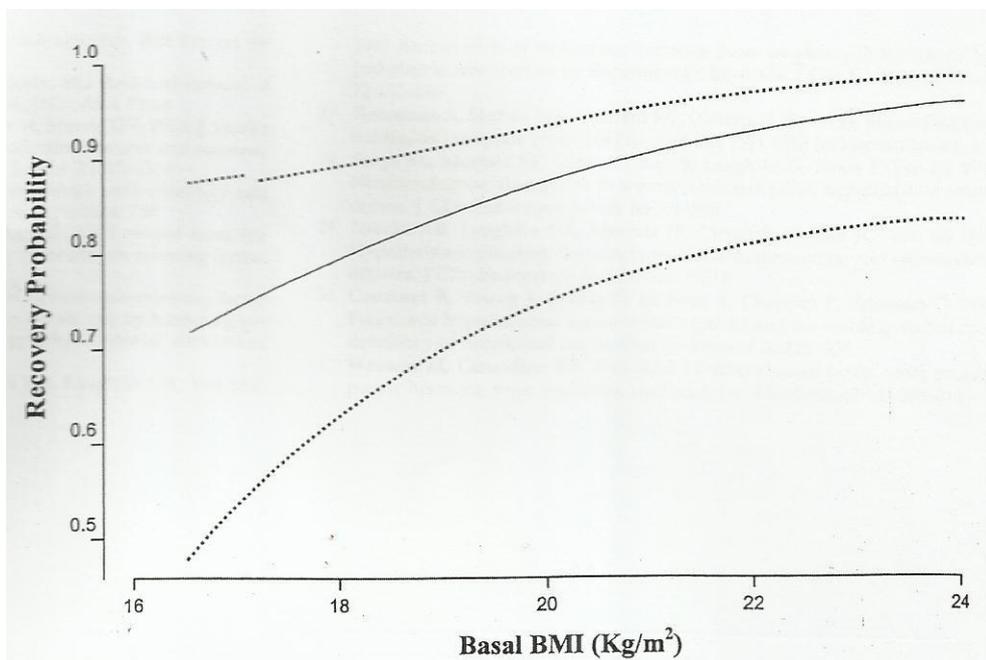


**FIGURA 18** | Curvas de sobrevivência representando a probabilidade cumulativa de remissão nos pacientes do género feminino (linha contínua) e no género masculino (linha descontinua) com anorexia nervosa (AN).

Adaptado de: Støving RK, Andries A, Brixen K, Bilenberg N, Hørder K (2011) Gender Differences in Outcome of Eating Disorders: A Retrospective Cohort Study. *Psychiatry Research*, 186: 362-366.

Aproximadamente 20-30% das pacientes permanecem cronicamente doentes, 30-40% atingem um estado intermédio que lhes permite funcionarem a um nível produtivo, continuando contudo a lidar com questões de peso e imagem corporal, e outras 40% recuperam com algumas sequelas [von Eldburg *et al* (2007)].

Os pacientes adolescentes apresentam taxas de cronicidade inferiores aos adultos na ordem dos 17%, com recuperação completa (em termos de crescimento e menstruação) em 50-70% dos adolescentes tratados [Jayasinghe *et al* (2008)].



**FIGURA 19** | Relação entre o IMC basal e a probabilidade de recuperação / remissão nos pacientes com Anorexia Nervosa.

Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C (2002) Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):500-505.

A morbidade associada à AN é significativa, com complicações médicas frequentes, afetando potencialmente qualquer sistema orgânico. A qualidade de vida pode ser significativamente comprometida, com elevadas taxas de isolamento social,

distúrbios psiquiátricos, insucesso escolar e desemprego [Usdan *et al* (2008); Vyver *et al* (2008)]. Com risco de depressão 50-80%, ansiedade 30-65% e abuso toxicológico 12-21% [Jayasinghe *et al* (2008)]. De facto, ao provocar uma disrupção educacional e vocacional contribui para dificuldades de aquisição de independência em 20% dos casos [Treasure *et al* (2010)]. Em 54 a 64% verifica-se a evolução para quadros bulímicos no período médio de 2 anos, tornando-se rara após 3-5 anos de doença [Finfgeld (2002)].

Como referido, embora a maioria dos distúrbios decorrentes da AN sejam reversíveis com o tratamento e remissão, alguns, como a diminuição da DMO e alterações cerebrais são potencialmente irreversíveis.

**TABELA 4 |** Fatores de Prognóstico na Evolução da Anorexia Nervosa

Pior prognóstico	Melhor prognóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início tardio (&gt;18 anos)</li> <li>• Maior duração do distúrbio</li> <li>• Co-morbilidades somáticas e/ou psiquiátricas</li> <li>• Estrutura familiar desequilibrada</li> <li>• Baixo nível educacional</li> <li>• Comportamentos purgativos</li> <li>• Hiperatividade física</li> <li>• Perda muito marcada de peso corporal (IMC&lt;13)</li> <li>• Alterações laboratoriais, nomeadamente hipoalbuminémia e alterações da função renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início precoce (11-15 anos)</li> <li>• Curta duração do distúrbio</li> <li>• Diagnóstico e tratamento precoces</li> <li>• Estrutura familiar equilibrada</li> </ul>
<p>Hjern <i>et al</i> (2006); Steinhausen (2008); Huas <i>et al</i> (2009); Papadopoulos <i>et al</i> (2009); Keel e Brown (2010); van Son <i>et al</i> (2010)</p>	

A taxa de mortalidade a longo prazo devido à AN é aproximadamente 5,6% por década, sendo a maior de qualquer patologia psiquiátrica [Vyver *et al* (2008)]. Mortalidade prematura situa-se entre 0-25% em *follow-up* de 10 a 20 anos após hospitalização, principalmente devido a complicações médicas, seguido de suicídio [Andersen e Ryan (2009)]. O tratamento precoce associa-se a prognóstico mais favorável [Vyver *et al* (2008)]. Na interpretação deste parâmetro é necessário atender a que os dados na maioria dos estudos correspondem a centros especializados, podendo traduzir apenas a realidade dos casos mais severos.

## Prevenção

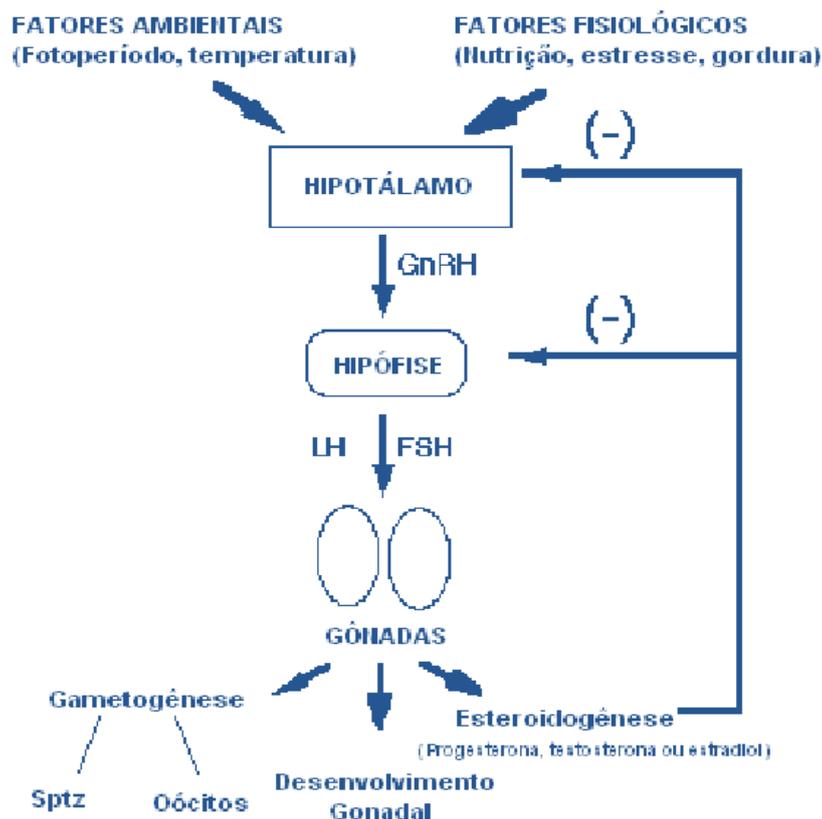
Os estudos publicados referentes a estratégias e intervenções preventivas dos DCA são maioritariamente observacionais, incluindo brochuras, vídeos, sessões psicoeducativas, didáticas ou interativas, exercícios de autoestima, e programas de promoção da literacia mediática.

Várias abordagens parecem promissoras, particularmente as dirigidas para a diminuição de atitudes de risco e promotoras de comportamentos saudáveis de controlo do peso. Embora com sucesso limitado, as evidências sugerem maior eficácia das estratégias seletivas, interativas, multisseções, orientadas por profissionais, com participantes acima dos 15 anos de idade, sem conteúdo psicoeducacional [Shaw *et al* (2009)].

## Alterações Do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal

Sendo a amenorreia um dos critérios diagnóstico postulados pela APA (*TABELA 1*), o hipogonodismo hipogonodotrófico é característica fundamental da AN. A amenorreia pode ser secundária, com ausência de ciclos menstruais durante um mínimo de três meses consecutivos ou primária, quando antecede a menarca. Esta alteração é normalmente descrita na sequência de perdas de 10 a 15% do peso corporal padronizado para a idade [Katz e Vollenhoven (2000); Usdan *et al* (2008)], contudo registam-se casos de amenorreia sem perda substancial de peso, possivelmente associadas já a comportamentos alimentares restritivos [Hebebrand *et al* (2007)].

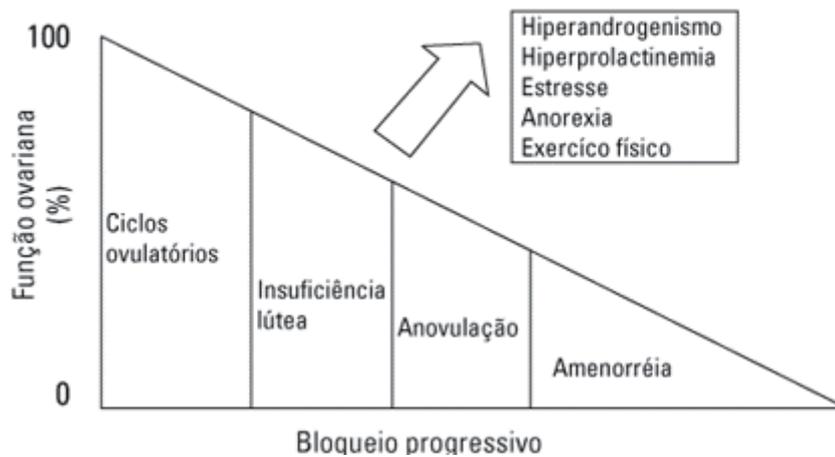
Numa perspetiva evolutiva, a depressão da função reprodutiva perante um estado de malnutrição surge como um mecanismo fisiológico de adaptação e conservação energética, podendo traçar-se um paralelo com a infertilidade sazonal registada em populações nómadas que habitam regiões desérticas, e outras situações de fome ou racionamento alimentar como a Primeira e Segunda Guerras Mundiais [Katz e Vollenhoven (2000); Usdan *et al* (2008)].



**FIGURA 20** | Esquema representativo do funcionamento normal do eixo hipotálamo-hipófise-gonada.

**TABELA 5** | Distúrbios do HHG Associados à Anorexia Nervosa

Amenorreia primária (atraso da menarca) ou secundária.
Atraso do desenvolvimento pubertário, com atraso da maturação órgãos reprodutivos, com atrofia ovárica e uterina, e dos caracteres sexuais secundários, com prejuízo no desenvolvimento e crescimento mamário e perda da conformação feminina.
Comprometimento do potencial máximo de crescimento, resultando em baixa estatura.
Diminuição da densidade mineral óssea (DMO).
Outras alterações menstruais: fase folicular prolongada e fase luteínica inadequada em mulheres pós-menarca.
Katz e Vollenhoven (2000); Usdan <i>et al</i> (2008)

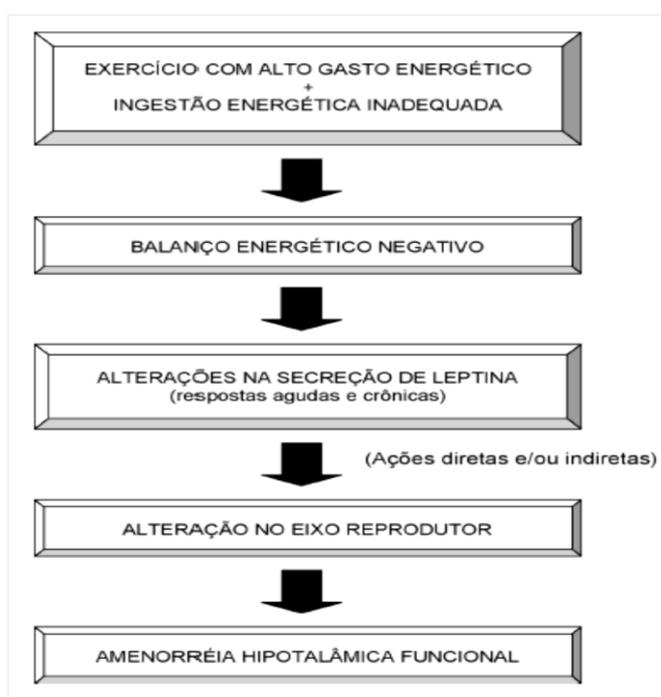


**FIGURA 21** | Alteração progressiva da função ovárica na anorexia nervosa.

Adaptado de Melo NR, Machado RB, Fernandes CE (2006) Menstrual irregularities – relationship with pshychic. *Rer Psiq Clínica*, 33 (2).

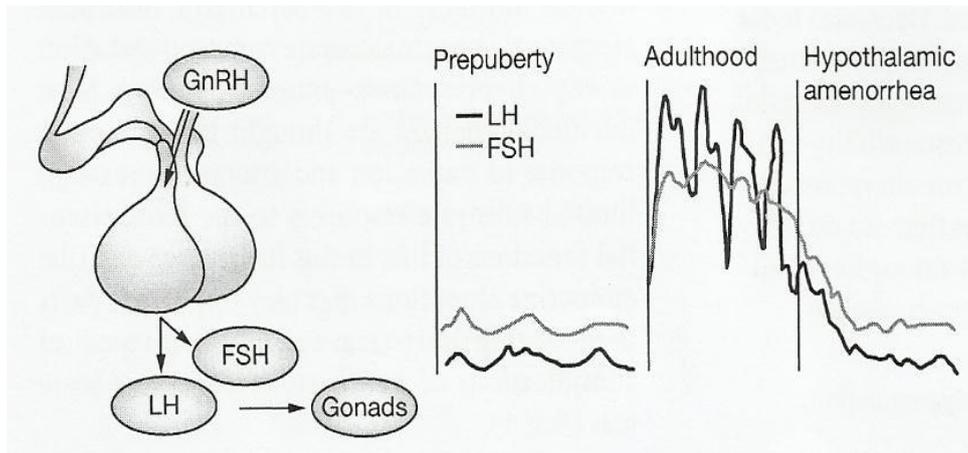
## Mecanismos Endócrinos Da Amenorreia

As alterações menstruais registadas são secundárias a um processo de disfunção hipotalâmica, constituindo um processo de amenorreia hipotalâmica funcional (AHF) (*FIGURA 22*). A restrição calórica e conseqüente processo de depleção alteram o padrão de libertação da hormona de libertação das gonadotrofinas (GnRH), originando padrões imaturos de libertação das gonadotrofinas hipofisárias, semelhantes aos observados em crianças previamente à puberdade (*FIGURA 23-25*) [Katz e Vollenhoven (2000); Mitan (2004); Chan e Mantzoros (2005); Hebebrand *et al* (2007); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008); Usdan *et al* (2008)].



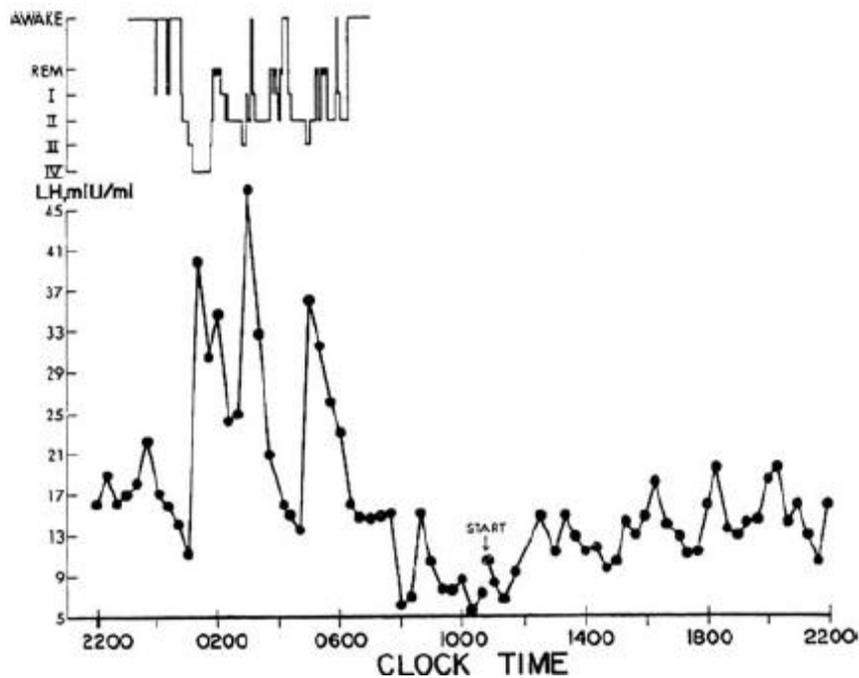
**FIGURA 22** | Esquema de desenvolvimento de amenorreia hipotalâmica funcional na anorexia nervosa.

Adaptado de Ribeiro SML, Santos ZA, Silva RJ, Louzada E, Junior JD, Tirapegui J (2007) Leptina: Aspectos sobre o balance energético, exercício físico e amenorreia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51/1:11-24.

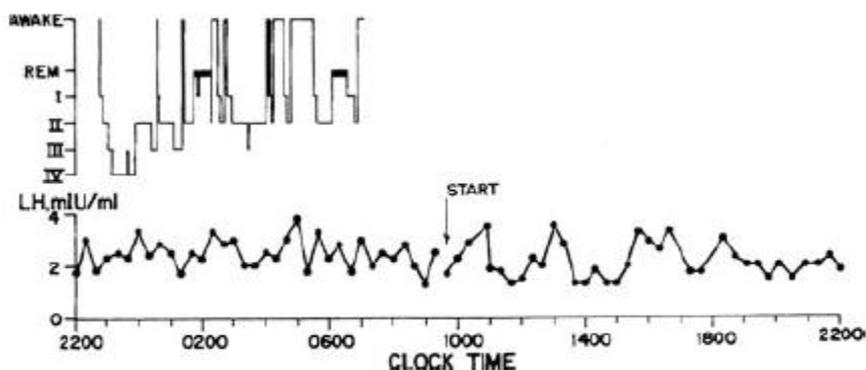


**FIGURA 23** | Padrão imaturo de secreção das gonadotrofinas (LH e FSH) na amenorreia hipotalâmica.

Adaptado de Lawson EA, Klibanski (2008) Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 4(7):407-414.



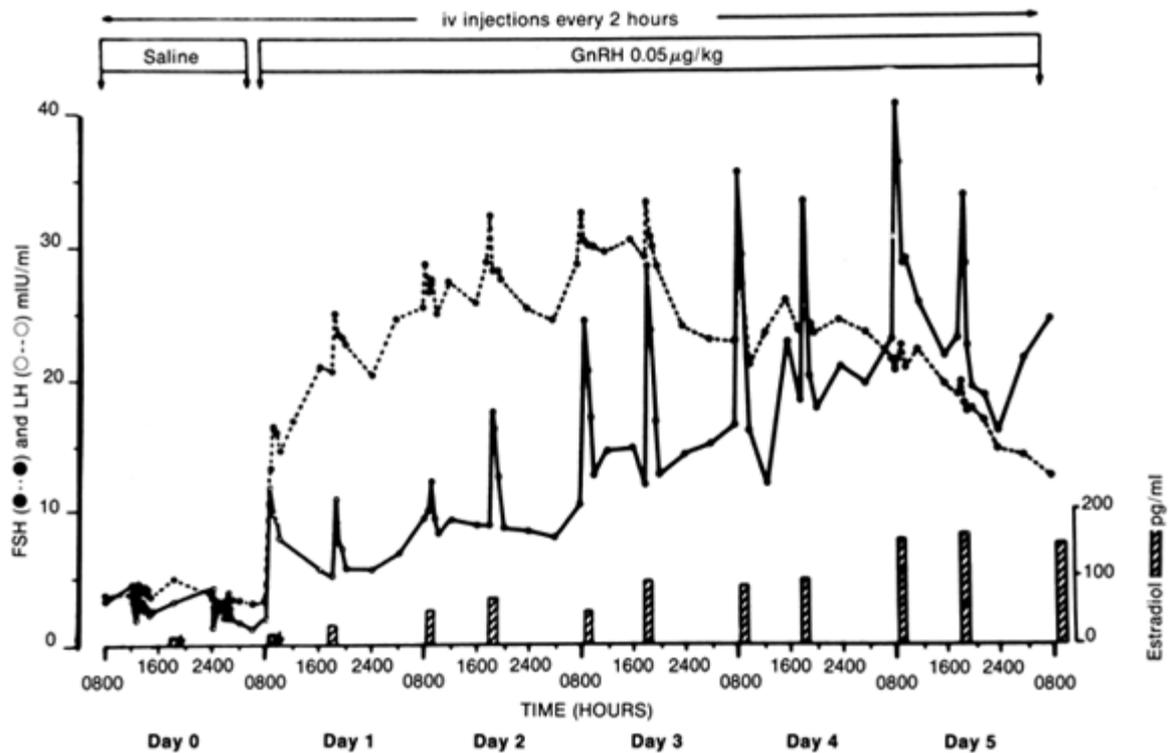
**FIGURA 24** | Padrão de secreção de LH imaturo, característico do período da pré-menarca em paciente de 20 anos de idade com AN e amenorreia primária.



**FIGURE 25** | Regressão para um padrão de secreção de LH imaturo, característico da pré-menarca, com reduzidos níveis de LH e sem pulsitividade, em paciente de 21 anos de idade com AN e amenorreia secundária.

Adaptado de Vyver E, Steinegger C, Katzman DK (2008) Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1135: 256-264.

Especificamente, há aumento da razão FSH/LH por diminuição da frequência e intensidade dos pulsos de LH, o que se reflete a nível ovárico por prolongamento da fase folicular e fase luteínica deficiente e alterações multifoliculares, com falha nos processos de seleção e dominância, com ovários atróficos e amorfos e um útero de reduzidas dimensões e endométrico pouco desenvolvido. Esta hipótese converge com os resultados de Strobel *et al* (1998), de um incremento nos níveis de LH e FSH consequente à administração de GnRH (*FIGURA 26*), sugerindo o normal funcionamento do restante eixo.



**FIGURA 26** | Concentração plasmática de FSH (linha descontínua), LH (linha contínua) e estradiol em resposta a GnRH (0.05 µg/kg) cada 2 horas.

Adaptado de Marshall JC, Kelch RP (1979) Low dose pulsatile gonadotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: A model of human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*, 49:712.

**Na AN a pulsitividade da GnRH é alterada devido à redução da leptina, hiperatividade física, alterações em neurotransmissores (como a melanocortina, serotonina e dopamina) e, possivelmente, fatores psicológicos [Jayasinghe *et al* (2008)].**

Numa situação de restrição marcada, a libertação de LH torna-se insuficiente para a estimulação da ovulação o que em última análise provoca a diminuição da produção de estrogénios. Além disto há perda do mecanismo de feedback positivo exercido, em sujeitos saudáveis, pela baixa concentração de estrogénios sobre a libertação de

gonadotrofinas. Contribui ainda para o hipoestrogenismo a diminuição do processo de aromatização dos androgénios em estrogénios a nível periférico, nomeadamente a nível adipocitário (transformação de androstenediona em estrona), por enzimas designadas aromatasas, secundária à perda de massa gorda total, decorrente do processo emagrecimento [Katz e Vollenhoven (2000); Usdan *et al* (2008)].

Estudos realizados com administração de *Clomifeno* (agonista parcial dos recetores estrogénicos) não registaram elevação na secreção de gonadotrofinas, localizando a disfunção a nível hipotalâmico, com alteração da resposta ao mecanismo de feedback estrogénico [Mitan (2004)].

Os mecanismos associados à origem da AHF nos doentes com AN são variados e interligados, com implicação de múltiplas anormalidades neuroendócrinas, como demonstra a *TABELA 6*.

---

**TABELA 6 | FACTORES ASSOCIADOS ÀS ALTERAÇÕES DO HHG**

Hipoleptinémia

Hiperfuncionamento do HHA (CRH, derivados da POMC-ACTH, melanocortinas,  $\beta$  endorfina)

Ação de opióides endógenos (endorfinas)

Intensificação da ação dopaminérgica

Distúrbios serotoninérgicos

Alteração do padrão de glicosilação das isoformas das gonadotrofinas

Hiperatividade física

Fatores psicológicos

Outros distúrbios endócrinos

---

Revedo a literatura torna-se evidente que os impulsos periféricos, como a leptina, IGF-1, grelina, insulina e cortisol, são capazes de modular os mecanismos reguladores centrais (NPY, POMC, melanocortinas, endorfinas e CRH) e através desta interação regular os neurónios hipotalâmicos produtores de GnRH e modular o eixo reprodutor, determinando o desenvolvimento de amenorreia. Estes efeitos podem ser exercidos direta ou mais comumente de forma indireta, através de neuropeptídeos intermediários.

## LEPTINA

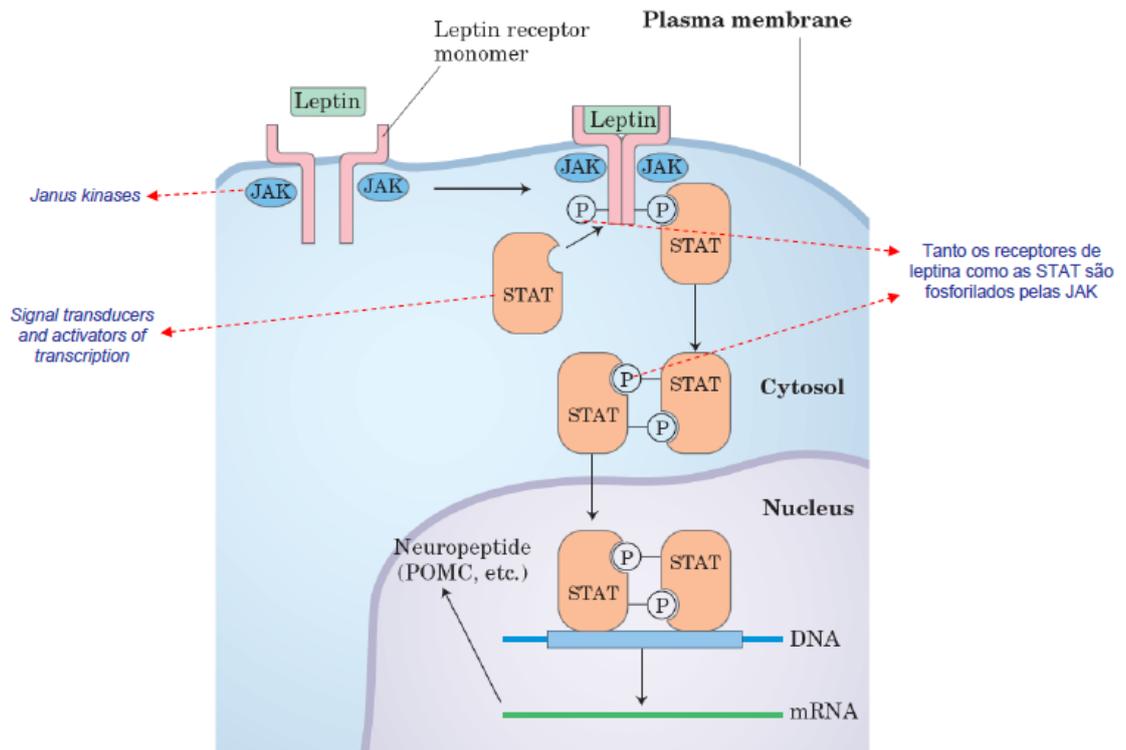
A leptina, do grego “leptos”, magro, é uma hormona proteica, com 167 aminoácidos, produto do gene *ob*. Esta desempenha um papel chave na regulação do balanço energético, com profunda interferência numa variedade de alterações neuroendócrinas e comportamentais decorrentes de distúrbios das reservas energéticas, como na AN, contribuindo para adaptação fisiológica a este estado [Chan e Mantzoros (2005); Hebebrand *et al* (2007); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008)]. Na AN verifica-se uma redução marcada das concentrações de leptina, tanto a nível sérico como central (LCR), com a perda de 10% do peso corporal associada a uma redução de 53% nos níveis de leptina [Falsetti *et al* (2002); Monteleone *et al* (2009)].

A leptina é sintetizada e secretada predominantemente no tecido adiposo branco, num ritmo circadiano pulsátil, com predomínio noturno (aumento na ordem dos 50%). A sua relação com a massa gorda faz com que os níveis sejam fisiologicamente mais elevados no sexo feminino, para um mesmo índice de massa corporal (IMC), o que reflete também a influencia das hormonas sexuais, nomeadamente pela relação inversa

com os níveis de testosterona no sexo masculino [Chan e Mantzoros (2005); Hebebrand *et al* (2007); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008)].

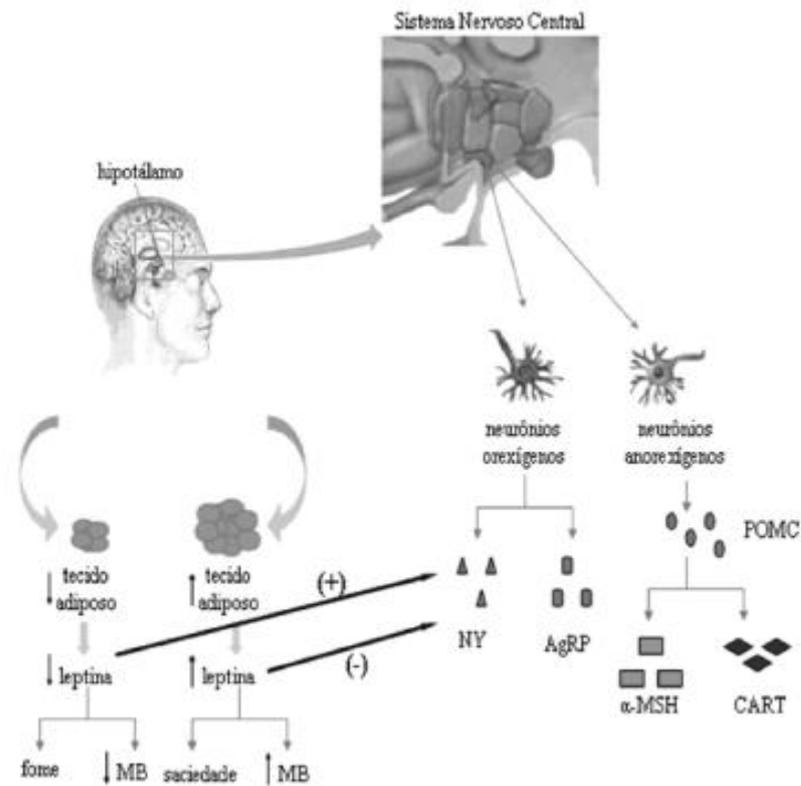
Segundo postulado por Mantzolos (1999) e Hebebrand *et al* (2007), a secreção de leptina depende da distribuição corporal do tecido adiposo, dado que a capacidade secretora do tecido adiposo subcutâneo é substancialmente superior à do visceral. Considerando que na AN o primeiro regista uma redução mais marcada, este facto contribuí para hipoleptinémia significativa. Contudo não existe um consenso neste aspeto.

A leptina atua em recetores celulares específicos, dos quais se conhecem 5 isoformas: o recetor longo (Ob-Rb), os recetores curtos (Ob-Ra, c e d), e o recetor solúvel (Ob-Re). O recetor longo é expresso fundamentalmente a nível central, no hipotálamo, com um mecanismo de sinalização intracelular via *janus kinase* (JAK) - *signal transducer and activator of transcription* (STAT) (FIGURA 27). A leptina pode circular na forma livre (biologicamente ativa), ou ligada a recetores solúveis (inativa e com tempo de semi-vida prolongado). De notar, as modificações nas concentrações de leptina ocorrem inversamente à concentração recetor solúvel, sugerindo que este interfere na sua biodisponibilidade [Chan e Mantzoros (2005); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008)].



**FIGURA 27** | Mecanismo de sinalização intracelular da leptina a nível central (hipotálamo).

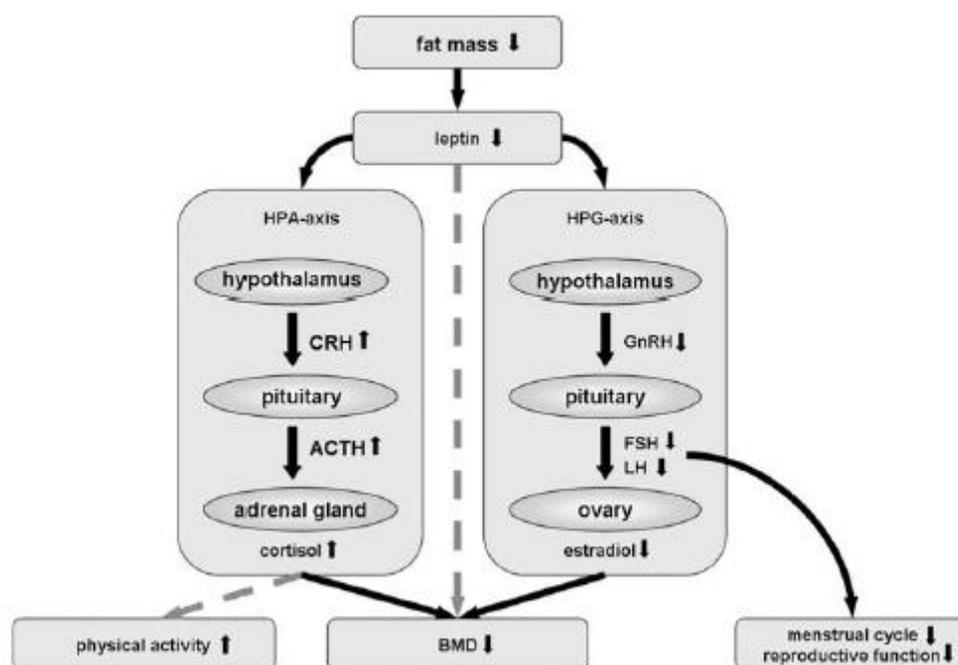
As ações leptinérgicas centrais são mediadas fundamentalmente por atuação no hipotálamo, no núcleo arqueado, que expressa o Ob-Rb, e apresenta duas populações de neurônios: os orexigénicos, que secretam o neuropeptídeo Y (NPY) e o *Agouti Related Protein* (AgRP); e os anorexigénicos, que secretam o *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript* (CART) e a  $\alpha$ -*Melanocyte Stimulating Hormone* ( $\alpha$ -MSH) derivado da *propiomelanocortina* (POMC). A leptina promove a inibição dos primeiros e a estimulação dos segundos, com diminuição da ingestão alimentar (FIGURA 28) [Chan e Mantzoros (2005); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008); Rask-Andersen *et al* (2010)].



**FIGURA 28** | Ação central da leptina no balanço energético.

Adaptado de Ribeiro SML, Santos ZA, Silva RJ, Louzada E, Junior JD, Tirapegui J (2007) Leptina: Aspectos sobre o balance energético, exercício físico e amenorreia do esforço. Arq Bras Endocrinol Metab, 51/1:11-24.

Deste modo, regulando o funcionamento hipotalâmico, a leptina modula praticamente todos os eixos hormonais (FIGURA 29). O mecanismo de controle é essencialmente indireto, não existindo evidências conclusivas de que os neurônios que sintetizam esses fatores hormonais co-expresssem o Ob-Rb [Ribeiro *et al* (2007)].



**FIGURA 29** | Alterações dos eixos hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e - gonadal (HHG) induzidas pela redução da massa gorda e consequente redução dos níveis de leptina em doentes com Anorexia Nervosa. [linha contínua – influência direta; linha descontinua – influência indireta].

Adaptado de Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J (2008) Leptin-Mediated Neuroendocrinal Alterations in Anorexia Nervosa: Somatic and Behavioral Implications. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am, 18:117-129.

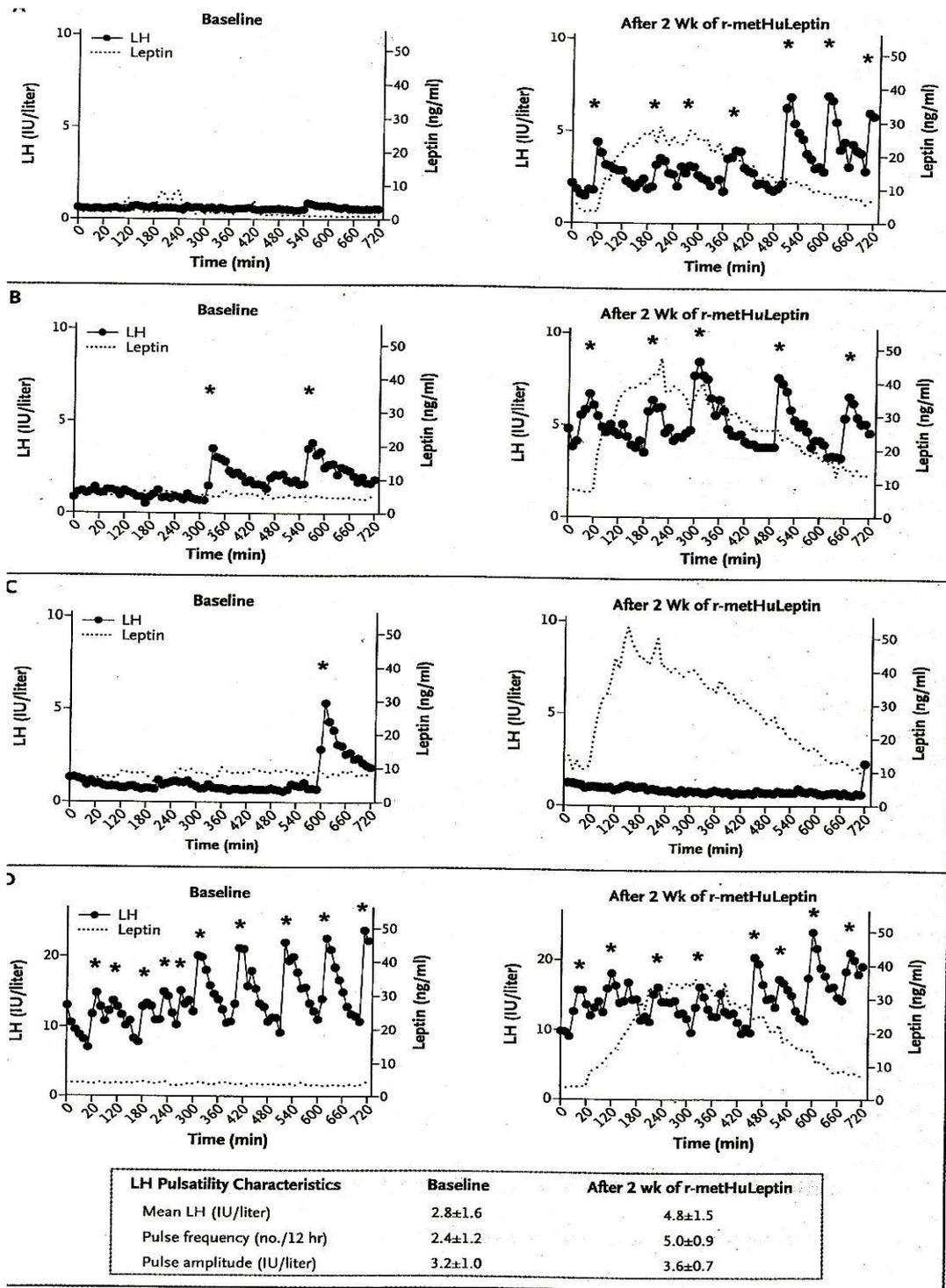
## Leptina - Função Reprodutora e AN

O papel chave atribuído à leptina no funcionamento do eixo HHG é sustentado por evidências convergentes obtidas a partir de estudos *in vitro* e em modelos animais e humanos com déficit de leptina.

O primeiro indício da ação da leptina na função reprodutora provém de estudos com camundongos da linhagem *ob/ob*, isto é, com deficiência de leptina. Chehab *et al*

(1996) demonstraram que a esterilidade presente nesta linhagem era devida à insuficiência de hormonas estimuladoras do hipotálamo e hipófise, e que a terapêutica com leptina corrigia esta deficiência, resultando em ovulação e gestação. Ballauff *et al* (1999), reforçaram estes dados, demonstrando que a leptina reverte a disfunção sexual, possibilitando a procriação destes animais quando cruzados com a linhagem selvagem, sendo que em linhagens de camundongos selvagens a leptina antecipa o início da função reprodutora [Laughlin *et al* (1998)].

Subsequentemente vários ensaios basearam-se na diminuição artificial da atividade leptinérgica procurando verificar a sua ação no eixo reprodutor. Loucks *et al* (2003) observaram, mediante a administração de soro anti-leptina em ratos, a diminuição dos pulsos de LH e interrupção dos ciclos menstruais. Mais recentemente, Welt *et al* (2004) apresentaram os resultados de um ensaio terapêutico com oito mulheres com AHF, tratados durante três meses com leptina recombinante humana, registando a recuperação da função reprodutora, com três casos recuperando a função menstrual e ovulatória e duas registando expressivas alterações foliculares com características pré-ovulatórias, sendo que em todos os casos ocorreram melhorias ou mesmo normalização do padrão de secreção da LH; de referir que os oito casos apresentaram diminuição do apetite, com perda de massa gorda corporal (*FIGURA 30*).



**FIGURA 30** | Padrões representativos da pulsatilidade de LH a nível basal e após 2 semanas de tratamento com leptina humana recombinante em 8 doentes com anorexia nervosa.

Adaptada de Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros S (2004) Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*, 351;10: 987-997.

Considerando que a leptina regula as variações diárias de libertação de LH e estradiol, e o pico de secreção noturno de leptina determina as alterações periovulatórias no perfil secretório de LH, a hipoleptinémica pode explicar a disrupção funcional do eixo HHG. Esta alteração inicial reflete-se na hipófise com redução da secreção de LH e FSH, e subsequentemente na função ovárica com diminuição síntese de estrogénios [Hebebrand *et al* (2007)].

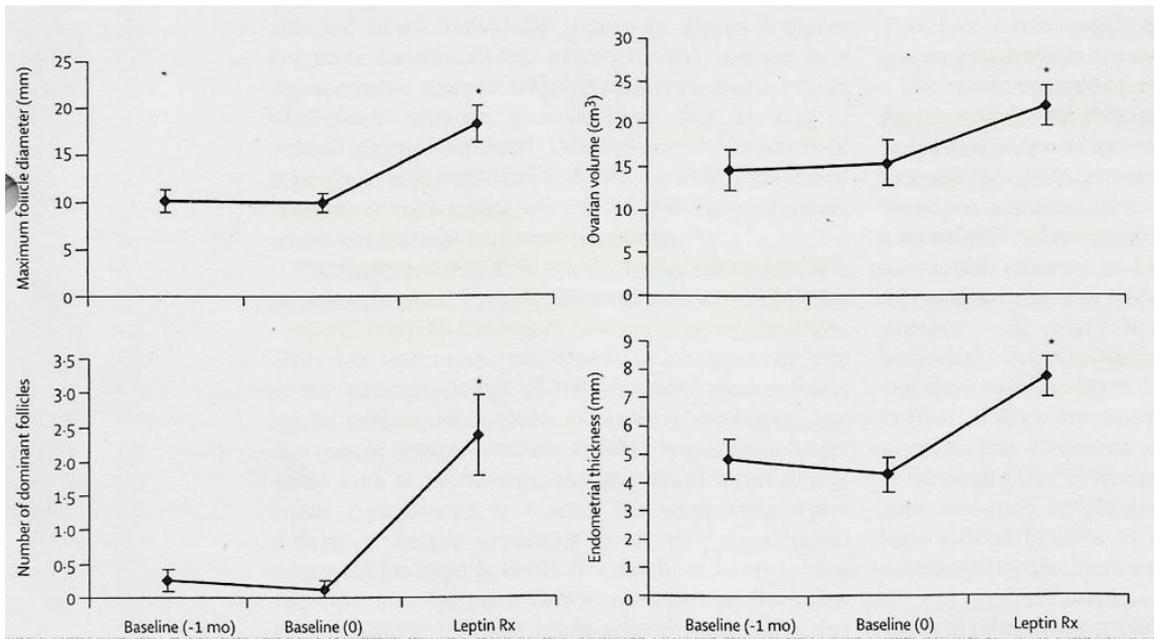
Como citado anteriormente, o mecanismo de regulação pela leptina permanece indeterminado. À data, as evidências disponíveis apontam para uma ação indireta nos neurónios hipotalâmicos secretores de GnRH, dado que apenas estudos *in vitro* foram capazes de detetar a presença do recetor de leptina nestes neurónios. Os dados sugerem que outras regiões, como os núcleos arqueado, dorso-medial e pré-mamilar ventral, expressam os recetores de leptina e, através de neuromoduladores, regulam a secreção nos neurónios GnRH na área pré-óptica medial (APOM) ou em áreas reconhecidamente capazes de influenciar a atividade desses neurónios, como o hipotálamo periventricular anteroventral (HPAV) [Finn *et al* (1998); Mangni *et al* (1999); Rondini *et al* (2004); Ribeiro *et al* (2007); Andersen e Ryan (2009)].

Relativamente aos neuromoduladores intermediários as evidências apontam como mais prováveis o CART, produzido em regiões moduladas pela leptina, por neurónios que expressam o OB-Rb e se projetam diretamente nos neurónios GnRH ou áreas hipotalâmicas relevantes na regulação do sistema reprodutor [Seminara *et al* (2003); Hebebrand *et al* (2007); Ribeiro *et al* (2007); Müller *et al* (2008)]. Dados mais recentes referem uma proteína, kissipeptina e respetivo recetor GPR54 (*recetor 54 acoplado à proteína G*), como potente estimulador da produção de GnRH e, consequentemente de gonadotrofinas [Seminara *et al* (2003); Thompson *et al* (2004); Smith *et al* (2005); Andersen e Ryan (2009)]. Os dados apontam a expressão do GPR54 pelos neurónios GnRH e, ainda,

da expressão abundante de kissipeptina em regiões moduladas direta ou indiretamente pela leptina, como é o caso do núcleo arqueado e do núcleo ventricular.

Por outro lado, a detecção de recetores de leptina a nível hipofisário e ovárico sugere uma ação direta nestes locais [Jayasinghe *et al* (2008)]. Hebebrand *et al* (2007) referem a possibilidade de um mecanismo autócrino e parácrino de síntese de esteroides dependente da leptina, com base na detecção da produção desta nos ovários e da existência de recetores longos nos folículos, corpo amarelo e região medular, dados em concordância com o postulado por Zamorano *et al* (1997) e Duggal *et al* (2000). A ação da leptina a nível ovárico, embora pouco compreendida, sugere a existência de uma concentração ótima desta hormona para o normal funcionamento destes órgãos, ocorrendo comprometimento da oogénese com níveis insuficientes.

De um modo geral, na fase aguda do distúrbio, os ovários tem aspeto amorfo e atrófico; com a recuperação do peso a retoma da função gonadal é progressiva, inicialmente, associado ao aumento de FSH e antes da recuperação de LH, ocorre um desenvolvimento multifolicular, responsável pela aparência multiquística, sinal de anovulação crónica. A normalização dos níveis de LH é atribuída a um patamar mínimo de leptina na ordem dos 1,85µg/l [Chan e Mantzoros (2005); Hebebrand *et al* (2007)]. Com a normalização das gonadotrofinas o processo de desenvolvimento folicular, com seleção e dominância, é recuperado, associado a aumento do volume uterino, aumento dos níveis de estradiol e razão LH/FSH superior a 2, com retoma da menstruação em um mês em 50% dos casos (*FIGURA 31*) [Hebebrand *et al* (2007); Jayasinghe *et al* (2008)].



**FIGURA 31** | Melhoria na morfologia ovárica e endometrial de uma doente com amenorreia hipotalâmica durante 3 meses de tratamento com leptina humana recombinante,

Adaptada Chan JL, Mantzoros CS (2005) Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet*, 366:74-85.

Sabendo que a desnutrição em crianças provoca um atraso do desenvolvimento pubertário e que o baixo peso nos adultos está associado a uma função sexual inadequada, parece lícito sugerir que a leptina influencia o início do desenvolvimento pubertário [Negrão e Licínio (2000)]. Esta hipótese foi testada em camundongos fêmeas pré-púberes que receberam injeções de leptina, sendo que, apesar do menor peso corporal, estas entraram na puberdade antes dos controlos e com maturação mais rápida do aparelho reprodutor [Ribeiro *et al* (2007)]. O papel essencial atribuído à leptina num desenvolvimento púbere equilibrado, converge com as evidências de que pacientes adultas portadoras homozigóticas de uma mutação do gene codificador da leptina

apresentam hipogonadismo hipogonodotrófico [Negrão e Licínio (2000); Costa *et al* (2003)]. Durante a puberdade as diferenças nos níveis de leptina nos dois sexos podem, parcialmente, explicar-se pelas diferenças na composição corporal, relativamente às percentagens de massa gorda e muscular [Negrão e Licínio (2000); Costa *et al* (2003)].

A leptina pode ainda funcionar como sinal periférico de que as reservas adipocitárias são compatíveis com o início da puberdade e da capacidade reprodutora, existindo uma relação inversa entre os níveis de leptina e a idade da menarca [Chan e Mantzoros (2005); Ribeiro *et al* (2007)].

Apesar das múltiplas investigações e exaustiva discussão quanto à ação da leptina a nível central na modulação do eixo HHG, alguns estudos procuram demonstrar que se trata de um mecanismo indireto, através da regulação do metabolismo energético de células periféricas [Ribeiro *et al* (2007)].

Contudo, apesar de todas as evidências do papel fundamental desta hormona, numa perspetiva genética, os estudos de associação realizados não obtiveram resultados satisfatórios, não tendo sido identificados genes específicos predisponentes para AN [Scherag *et al* (2010); Rask-Andersen *et al* (2010)].

## Outros Mecanismos Biológicos

Como referido, além da leptina vários parâmetros biológicos contribuem para o comprometimento da função gonadal na AN.

### HIPERACTIVIDADE DO SISTEMA ADRENAL

A hormona CRH é sintetizada preferencialmente no núcleo paraventricular, enquanto a GnRH é secretada principalmente na APOM, existindo conexões anatómicas

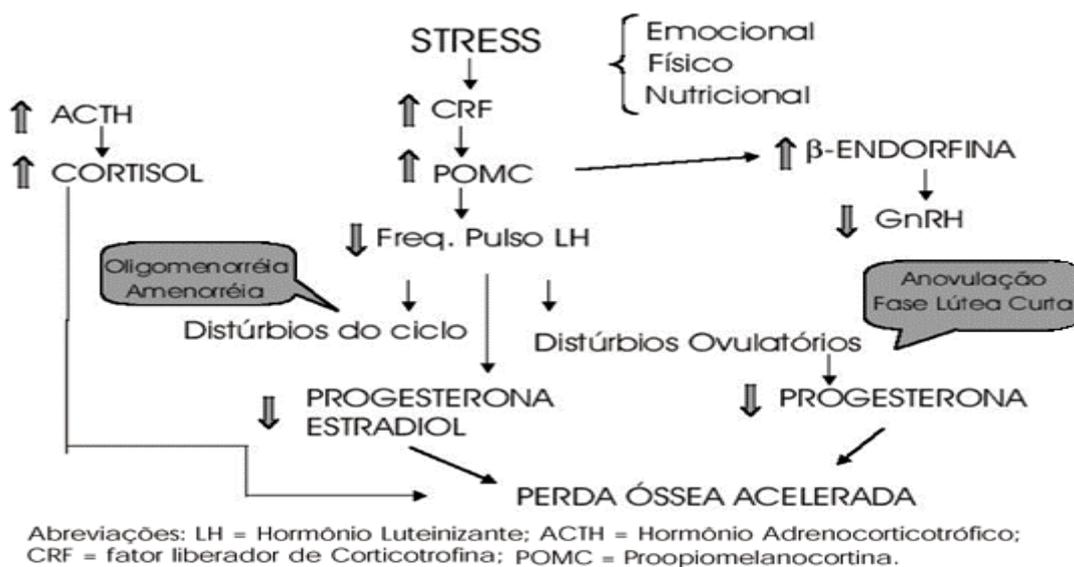
diretas entre as duas [Wetz *et al* (2009)]. Na AN existe uma hiperestimulação do sistema HHA, com elevação dos níveis de CRH e consequente ação inibidora sobre os neurónios produtores de GnRH (FIGURA 32).

Por outro lado, o aumento da CRH provoca o aumento da expressão da POMC (núcleo arqueado), que se traduz na elevação da  $\beta$ -endorfina, melanocortinas e ACTH (FIGURA 32) [Ehrlich *et al* (2010)].

Desta forma a CRH e derivados da POMC exercem uma ação sinérgica nos neurónios hipotalâmicos secretores de GnRH, ação que pode ser direta ou indireta através de neuromoduladores intermediários [Wetz *et al* (2009)].

A influência atribuída às endorfinas é reforçada pela normalização dos níveis de LH após administração de um antagonista opióide [Katz e Vollenhover (2000)].

A ACTH por estimulação adrenal provoca a elevação dos níveis de cortisol, diminuindo a secreção de gonadotrofinas e esteróides sexuais, além de diminuir a sensibilidade gonadal às gonadotrofinas [Falsetti *et al* (2002); Wetz *et al* (2009)].



**FIGURA 32** | Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-gonada associadas a alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Adaptado de Pardini DP (2001) Alterações Hormonais da Mulher Atleta. Arq Bras Endocrinol Metab, 45(4):343-351.

A hiperatividade adrenal traduz-se ainda na elevação das catecolaminas, nomeadamente norepinefrina, que, numa situação de hipoestrogenismo como a AN, tem um efeito inibidor na secreção de GnRH.

### **SISTEMA DOPAMINÉRGICO**

A dopamina, envolvida em múltiplas vias neurológicas, tem uma ação inibitória sobre a secreção de LH. Contudo, alguns estudos publicados não corroboram a influência deste neurotransmissor, na medida em que não se regista normalização dos níveis de LH com a administração de antagonistas dopaminérgicos [Katz e Vollenhover (2000)].

Os níveis significativamente baixos de prolactina nas doentes amenorreicas, descritos por Falsetti *et al* (2002), podem refletir exatamente o aumento do tónus dopaminérgico, reforçando a sua associação à amenorreia. Por outro lado a hipoprolactinémia pode também resultar do aumento do tónus opióide, inibição da secreção de TRH e ao hipoestrogenismo.

### **SISTEMA SEROTONINÉRGICO**

Os distúrbios no sistema serotoninérgico constituem, como referido antes, um importante fator fisiopatológico na AN. Estudos apontam para a ação estimuladora da serotonina sobre a secreção de GnRH pelo hipotálamo, além de intensificar a resposta da hipófise à GnRH, conseqüentemente aumentando a intensidade da secreção de LH [Katz e Vollenhover (2000)].

## OUTROS DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS

Alguns estudos demonstraram a influência da insulina, GH, IGFs e sistema de IGFBP (*IGF Binding Protein*), através do aumento de IGFBP-1 e diminuição dos níveis de IGFs e atividade insulínica [Falsetti *et al* (2002)].

Nas doentes anoréticas, níveis reduzidos de leptina estão significativamente correlacionados com baixos níveis de IGF-1, o que não se verifica nas mulheres saudáveis constitucionalmente magras com hipoleptinémia, sugerindo que este fator pode também ser determinante na amenorreia na AN [Mitan (2004); Vyver *et al* (2008)].

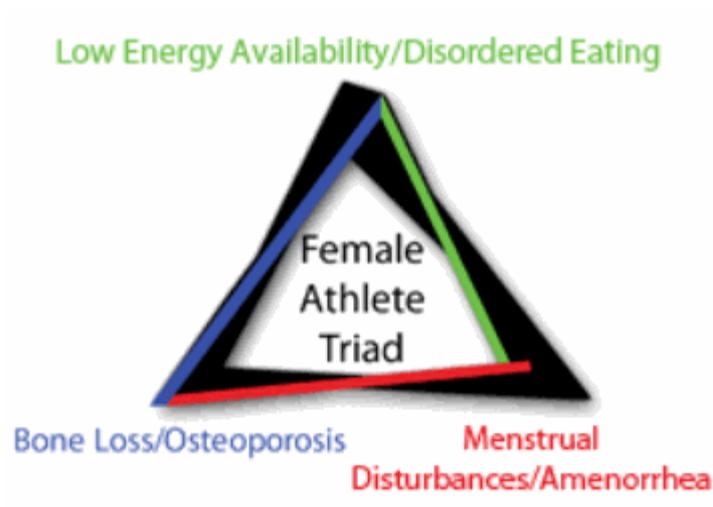
Por outro lado, a insulina parece essencial ao normal funcionamento do aparelho reprodutor, sendo o hipotálamo sensível aos défices de insulina, deste modo associados à amenorreia [Andersen e Ryan (2009)].

## Hiperatividade Física

O exercício físico excessivo associa-se, mesmo fora do contexto da AN, a irregularidades menstruais, por induzir disfunção hipotalâmica, com diminuição dos pulsos de GnRH [Mitan (2004)].

A hiperatividade física descrita em 31-80% dos pacientes anoréticos é apontada como decorrente da hipoleptinemia e baixo peso corporal, apesar dos mecanismos moleculares permanecem por esclarecer [Müller *et al* (2008)].

Por outro lado, o próprio exercício, promovendo a perda de peso e massa gorda, e subsequente diminuição dos níveis de leptina, com as implicações já descritas na função reprodutora. De facto, vários estudos associam o baixo peso e as baixas reservas adiposas de atletas de alta competição com o desenvolvimento de irregularidades menstruais / amenorreia, definindo a extensamente estudada “tríada da mulher atleta”, com distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose (FIGURA 33) [Ribeiro *et al* (2007)].



**FIGURA 33** | A tríada da mulher atleta, definida por distúrbios alimentares, amenorreia e osteoporose.

## Fatores Psicológicos

Como mencionado atrás, determinados traços de personalidade são comumente associados à AN, nomeadamente perfeccionismo, rigidez e obsessividade, não apenas na fase aguda mas persistindo após remissão, sugerindo tratar-se de fatores predisponentes.

Adicionalmente, os pacientes registam elevados níveis de ansiedade, comportamentos de evitamento, sentimentos de inadequação e inutilidade, mesmo após remissão. Assim, os distúrbios de personalidade mais frequentes em adultos com AN são distúrbios do grupo C, que incluem perturbações de personalidade obsessivo-compulsiva, de evitamento e dependente. Além disto, paciente do subtipo purgativo, assim como na bulimia nervosa, frequentemente são diagnosticados com distúrbios do grupo B, como perturbação de personalidade *borderline*.

A presença destes distúrbios de personalidade associa-se a mau prognóstico na AN associando-se a quadros mais graves e resistentes à terapêutica e, nesta perspetiva, contribuem para a amenorreia. Além disto, estes distúrbios psiquiátricos associam-se em termos fisiológicos a níveis elevados de cortisol, com os efeitos já descritos na função reprodutora (*FIGURA 32*) [Vyver *et al* (2008)].

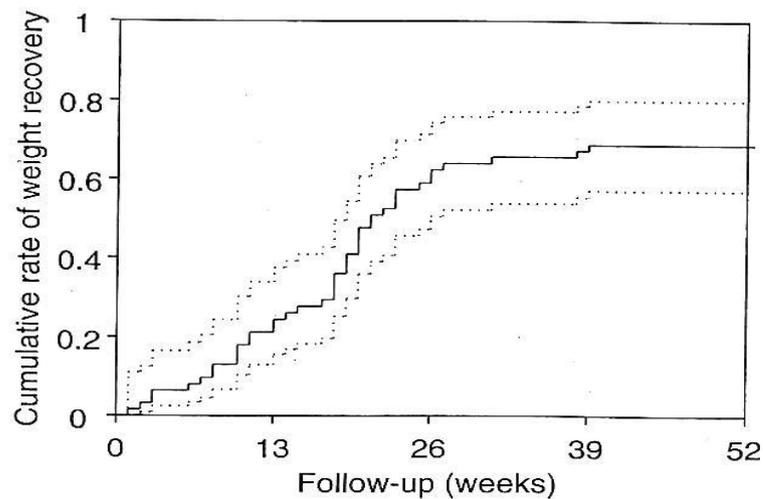
## Variabilidade - Restauração ou Manutenção da Amenorreia

*Algumas doentes com AN recuperam a função menstrual cíclica imediatamente após normalização do peso, outras demoram alguns meses após recuperação ponderal. Os fatores subjacentes a estas diferenças permanecem por esclarecer, apesar dos numerosos estudos realizados.*

Segundo a revisão de Jayasinghe *et al* (2008) e Vyver *et al* (2008), a variabilidade de recuperação ou persistência da disfunção menstrual associa-se a múltiplos fatores, nomeadamente peso corporal, percentagem de massa gorda corporal, níveis de leptina, comportamentos alimentares alterados, exercício físico excessivo, fatores psicológicos, assim como outros distúrbios neuroendócrinos.

Frisch e McArthur (1974) foram os primeiros a abordar esta variabilidade, sugerindo a existência de um peso e percentagem de massa gorda mínimos para atingir a menarca ou recuperar a função menstrual [Vyler *et al* (2008)].

Segundo Katz e Vollenhoven (2000), 20% das mulheres com AN apresentam amenorreia antes da perda significativa de peso corporal, sugerindo que este parâmetro é instrumental mas não decisivo na manutenção dos ciclos menstruais. Uma teoria apresentada é da existência de um peso mínimo individual, para manutenção da menstruação, podendo a amenorreia surgir com peso normal para a idade na população em geral [Levine *et al* (1994)].



**FIGURA 34** | Alterações de recuperação da função ovárica relativamente ao tempo de follow-up durante a recuperação de peso em doentes com anorexia nervosa.

Adaptado de Van Elburg AA, Eijkemans MJC, Kas MJH, Themmen APN, Jong FH, Van Engeland H, Fauser BCJM (2007) Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa. *Fertility and Sterility*, 87(4):902-908.

Relativamente à relação entre o peso recuperado e a função menstrual (*FIGURA 34*) podem ser referenciados vários estudos, Shomento e Kreipe (1994) relatam a retoma da menstruação alcançado 92% do *peso corporal ideal*, mais recente Golden *et al* (1997) apontam um peso corporal correspondente a 90% do esperado para o sexo e idade como patamar para a menstruação espontânea em 85% das anoréticas no decorrer de 6 meses, dados convergentes com outros estudos [Mitan (2004); Chan e Mantzoros (2005); Hebebrand *et al* (2007); Jayasinghe *et al* (2008)]. Por outro lado, Swenne *et al* (2004) demonstraram a associação da normalização da função menstrual com um peso consistente com a curva individual de crescimento prévia, postulando este parâmetro e não o *peso ideal* padronizado como determinante, visto que os dados publicados referem que 31% das adolescentes necessitam um peso superior à média para restaurar a função menstrual.

O atraso entre a recuperação de peso e a normalização menstrual foi ainda estudado ecograficamente, Key *et al* (2002) demonstraram que 88% das doentes necessitam atingir um IMC de 20 para obterem maturidade sexual ecográfica, sendo que apenas 41% das pacientes que atingiram pesos de 95% do peso esperado, recuperaram em termos ecográficos.

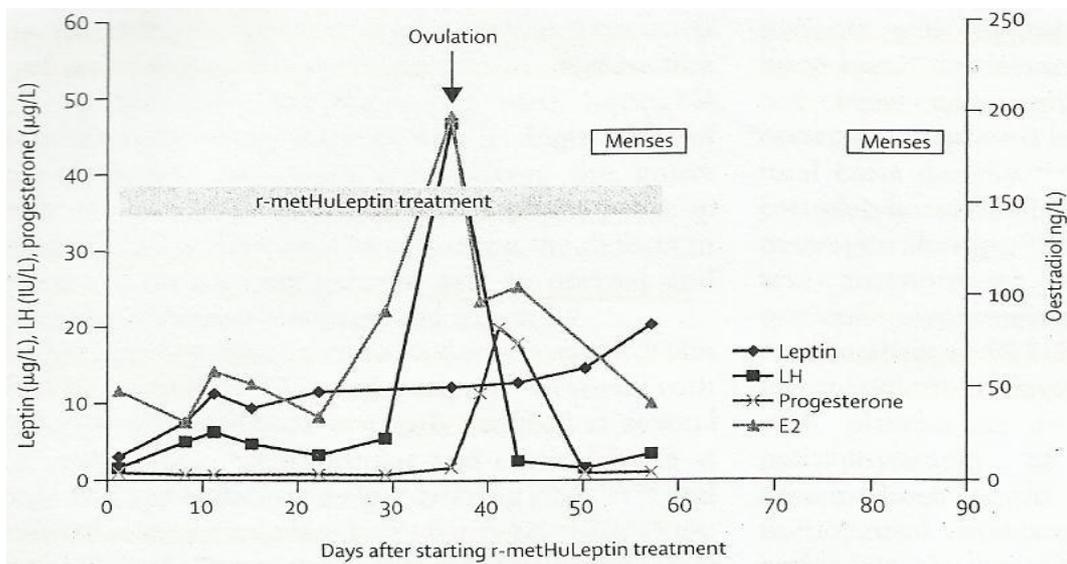
*O estado nutricional é mais importante na recuperação da função reprodutiva do que o IMC, pois um IMC normal pode não refletir uma verdadeira recuperação de peso para um valor saudável a nível individual [Jayasinghe et al (2008)].*

*A persistência da amenorreia pode refletir o facto das adolescentes com AN não alcançarem verdadeiramente a recuperação de peso, apesar de conseguirem um peso normal para a idade e estatura [Vyver et al (2008)].*

Noutra perspetiva Miller *et al* (2004) sugeriram que nas doentes desnutridas a preservação, embora escassa, de massa gorda, interfere significativamente na manutenção da função menstrual, sendo concordantemente referido como essencial ao funcionamento neuroendócrino, especificamente através da produção de leptina.

Na AN a perda de massa gorda, mais do que a diminuição do IMC, conduz a um estado de hipoleptinémia. (FIGURA 35) Níveis de leptina de aproximadamente 2µg/l foram definidos como o limiar mínimo para manutenção da função menstrual, devido ao registo sistemático em pacientes anoréticas *versus* mulheres saudáveis com baixo peso corporal de valores, respetivamente, inferiores e superiores a este patamar [Hebebrand *et al* (2007); Vyver *et al* (2008)]. Contudo, devido às diferenças interpessoais atribuídas à idade, dinâmica de redução da leptina no tempo, à razão da leptina / proteínas de ligação séricas e aos níveis prévios de leptina, torna-se mais apropriado definir um intervalo

limiar e não um valor específico [Hebebrand *et al* (2007)]. Segundo alguns autores deve considerar-se a fração livre, ao invés dos níveis totais, pois esta normaliza apenas com a recuperação da função menstrual, em contraste com a leptina total que requer apenas a normalização do peso [Jayasinghe *et al* (2008)]. Esta diferença pode refletir o facto de, durante a fase ativa do distúrbio, ocorrer um aumento dos níveis de recetor solúvel, que se associa ao protelar da ação da leptina [Hebebrand *et al* (2007); Ribeiro *et al* (2007); Monteleone *et al* (2009)].

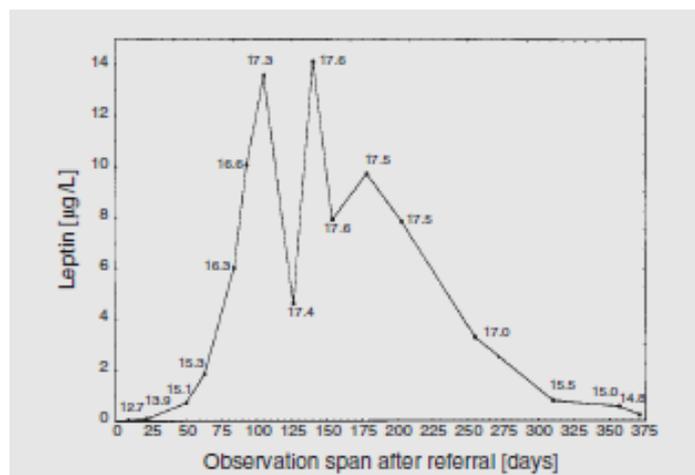


**FIGURA 35** | Alterações nas concentrações das hormonas sexuais e ocorrência de ovulação e menstruação numa doente com amenorreia hipotalâmica tratada com leptina humana recombinante (r-metHuLeptin) durante 2 meses.

Adaptada de Chan JL, Mantzoros CS (2005) Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet*, 366:74-85.

Embora não seja um achado universal, a recuperação de peso e subsequentemente de massa gorda, traduz-se, no espaço de poucas semanas, no incremento desproporcional dos níveis de leptina (FIGURA 36). Para a hiperleptinémia parecem contribuir não apenas a percentagem de peso recuperado mas também a taxa de

recuperação, surgindo, principalmente em processos demasiado rápidos [Hebebrand *et al* (2007); Monteleone *et al* (2009)]. Potencialmente, o excesso de leptina pode induzir a supressão do apetite, o que conjuntamente com um aumento do consumo energético da massa não-gorda, mediado pela regulação da função tiroideia, foi definido como importante fator de risco para a manutenção de baixo peso e posterior recidiva e emagrecimento [Hebebrand *et al* (2007); Monteleone *et al* (2009)]. Esta hiperregulação leptinérgica foi sugerida como consequência do aumento dos níveis de recetor solúvel na fase aguda da AN, estes geralmente diminuem com a recuperação de peso, contudo, se esta recuperação for demasiado rápida e subsequentemente também a de leptina, ocorreria uma hiperestimulação [Hebebrand *et al* (2007); Monteleone *et al* (2009)].



**FIGURA 36** | Concentrações de leptina durante e após tratamento hospitalar (internamento de 211 dias) de paciente do sexo feminino com Anorexia Nervosa com 15,8 anos de idade. (Os números representam o valor de IMC em que foram realizadas as determinações séricas).

Adaptado de Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B (2007) The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Molecular Psychiatry*, 12:23-35.

*Em suma, AN conduz a uma destabilização a longo prazo da secreção de leptina, durante a qual pode ocorrer hipo e hiperleptinémia [Hebebrand et al (2007)].*

Na desnutrição a diminuição dos níveis de leptina precede a perda de peso o que pode explicar porque é que em algumas pacientes a amenorreia precede o emagrecimento. Assim como os outros fatores envolvidos, a normalização dos níveis de leptina não é isoladamente suficiente para restaurar o funcionamento do sistema reprodutor, interagindo com outros fatores neuroendócrinos.

Outros fatores hormonais sugeridos como responsáveis pela manutenção da amenorreia nas doentes anoréticas, são os níveis elevados de cortisol, descritos como inversamente proporcionais à probabilidade de recuperação da função menstrual [Falsetti et al (2002)]. De facto, alguns estudos demonstraram que a administração central de CRH provoca uma diminuição dose-dependente da libertação de GnRH *in vitro* e em modelos animais [Falsetti et al (2002)]. Mais recentemente foi demonstrado o efeito inibidor direto dos glucocorticóides sobre a secreção hipofisária de gonadotrofinas, independentemente do funcionamento hipotalâmico [Falsetti et al (2002)].

Em contraponto, segundo Misra et al (2006) níveis basais elevados de cortisol correlacionam-se com aumento da massa gorda corporal, o que por seu lado se associa à recuperação da menstruação. Do mesmo modo, de acordo com Usdan et al (2008) a hipercortisolémia pode ser o reflexo de maiores reservas adrenais e assim uma melhor capacidade fisiológica de responder ao stress da malnutrição, o que estabelecendo um paralelo com a função ovárica pode ser preditor da recuperação desta, com a reabilitação nutricional.

Foi sugerido ainda que a persistência da amenorreia pode estar associada a alterações dos próprios fatores neuroendócrinos reguladores dos ciclos menstruais

[Brambilla *et al* (2003)]. Na literatura encontram-se referências da associação entre níveis séricos de estradiol superiores a 30pg/ml e a recuperação da função menstrual, e de um risco de permanecer amenorreica 10 vezes superior com níveis basais de LH indetetáveis [Jayasinghe *et al* (2008)].

Por outro lado, os níveis iniciais dos marcadores endócrinos ováricos, inibina B e hormona anti-mülleriana (AMH) foram apontados em alguns estudos como preditores eficazes da recuperação da função ovárica nos pacientes anoréticos em tratamento [van Elburg *et al* (2007)]. A AMH, produzida nos folículos primários, pré-antrais e antrais, com padrão de secreção não cíclico, reflete o número de folículos em crescimento. A inibina B é produzida pelos folículos antrais, registando níveis máximos no início da fase folicular [van Elburg *et al* (2007)]. Nos casos de AHF os níveis de inibina B diminuem, refletindo o estado pré-pubertário de maturação gonadal e uma redução do número de folículos numa fase avançada do desenvolvimento, enquanto os de AMH permanecem no intervalo da normalidade, traduzindo o desenvolvimento inicial, não cíclico, não GnRH dependente, dos folículos pré-antrais e antrais [van Elburg *et al* (2007)]. Por outro lado, os níveis de inibina B normalizam apenas nas pacientes que recuperam o peso e a função menstrual, tendo sido sugerida como marcador precoce da atividade ovariana. O perfil endócrino descrito foi sugerido como preditor da probabilidade de recuperação da função ovárica, sendo que se inicialmente a inibição for menos marcada, a probabilidade de recuperação funcional com a recuperação do peso é maior [Van Elburg *et al* (2007)].

Noutro campo, foi referido numa percentagem significativa de adolescentes anoréticas que os comportamentos alimentares patológicos, constituem o fenómeno de apresentação, antecedendo o emagrecimento [Vyver *et al* (2008)]. Os estudos referentes à relação entre estes comportamentos e as alterações menstruais, nomeadamente aqueles

em mulheres com AHF, indicaram que as pacientes apresentavam significativamente maior descompensação comportamental do que os restantes [Marcus *et al* (2001)].

Alguns estudos referem a relevância da grelina, com níveis marcadamente elevados associados à AHF, sugerindo que atua como sinal metabólico prevenindo o reinício dos ciclos menstruais em mulheres com comportamentos alimentares patológicos, independentemente do peso ou massa gorda corporal e níveis de leptina [Schneider e Warren (2006); Schneider *et al* (2008)].

Relativamente ao exercício físico excessivo, associado por si só a irregularidades menstruais e, revendo a literatura, nos casos de desnutrição e perda de peso verifica-se que a presença de atividade física excessiva se associa a maior incidência de amenorreia, mais precoce e prolongada [Vyver *et al* (2008)].

A recuperação psicológica é apontada como importante na restauração da função menstrual. Segundo a literatura, parece existir uma tendência, nos pacientes que permanecem amenorreicos no período de remissão, para a manutenção de alterações comportamentais consistentes com a AN [Brambilla *et al* (2003)], sendo que a sua persistência sugere que não resultam apenas da desnutrição, podendo constituir a base e contribuir para a manutenção e recidiva do distúrbio. Além disso os distúrbios afetivos e/ou de ansiedade, frequentes na AN, associam-se a elevação dos níveis de cortisol e resistência ao mecanismo de feedback negativo deste na libertação de CRH, resultando em inibição da secreção de GnRH [Young e Korszun (2002)]. Assim, na presença de comorbilidades psiquiátricas, o efeito do emagrecimento no eixo HHG pode ser agravado, contribuindo para a amenorreia.

*Os dados atuais sugerem a hipótese de que alterações hormonais e psicológicas específicas atuam paralela e conjuntamente na persistência da amenorreia na AN, sendo também possíveis fatores associados à cronicidade e recidiva [Brambilla et al (2003)].*

## Fertilidade, Riscos Maternos e Fetais na Gravidez e Pós-Parto

A amenorreia hipotalâmica associa-se a uma morbidade substancial em termos de fecundabilidade devido à disfunção ovulatória (*FIGURA 37*) [Andersen e Ryan (2009)]. Dados epidemiológicos relativos à infertilidade apontam taxas de incidência de 10-20% dos casais nos países desenvolvidos, 37% atribuídos à mulher, sendo os distúrbios ovulatórios responsáveis por 25% da infertilidade feminina, com a causa mais frequente sendo a disfunção hipotalâmica [Chan e Mantzoros (2007)]. A falta de consciencialização dos profissionais de saúde faz com que os dados referentes à AN sejam, provavelmente uma subestimativa da realidade. Andersen e Ryan (2009) referem que 17% dos casos de infertilidade avaliados clinicamente estão associados a DCA, 58% destes com oligoamenorreia ou amenorreia. A restrição calórica e desnutrição são fatores por si só associados a infertilidade não apenas na AN, sendo que ambos os extremos da escala de IMC apresentam um aumento da incidência de complicações fetais.

Classicamente os DCA caracterizam-se por amenorreia, diminuição de libido e infertilidade [Wentz *et al* (2009)]. Contudo, estudos mais recentes não demonstraram uma incidência superior à população em geral, de questões de infertilidade nas doentes com AN em remissão [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007)], com a maioria das mulheres a recuperar a função menstrual, registando taxas de fertilidade normais, com prognóstico favorável. A persistência da amenorreia associa-se obviamente à infertilidade, sendo possível nestes casos a indução da menstruação através da administração de GnRH ou gonadotrofinas [Katz e Vollenhoven (2000)].

Frequentemente verifica-se disfunção sexual, especificamente diminuição da libido, não necessariamente do nível de atividade sexual [Andersen e Ryan (2009)]. Estas alterações decorrem das adaptações fisiológicas / hormonais à desnutrição, conjuntamente com disrupção das relações interpessoais no curso do distúrbio alimentar e com co-morbilidades psiquiátricas como depressão e distúrbios de personalidade [Andersen e Ryan (2009)]. Na AN restritiva a perda de peso é caracteristicamente mais marcada e as pacientes são sexualmente passivas, enquanto na AN purgativa as pacientes são sexualmente mais assertivas [Katz e Vollenhoven (2000)].

A gravidez é rara e, quando ocorre, é geralmente detetada numa fase avançada devido à semelhança entre os sinais precoces de gravidez e da AN, nomeadamente a amenorreia, fadiga e vômitos [Katz e Vollenhoven (2000)]. A reduzida frequência decorre da associação entre os distúrbios endócrinos e fatores psicológicos e psicosociais. Contudo é erróneo considerar que não existe risco de gravidez, de facto esta pode ocorrer na ausência de menstruação na sequência de um ciclo ovulatório após um período de amenorreia e anovulação, em que a fertilização deste primeiro óvulo impede a ocorrência de menstruação [Katz e Vollenhoven (2000)].

Os efeitos da gravidez na AN podem variar desde reativação dos padrões alimentares patológicos, com recidiva da AN [Sollid *et al* (2003); Wentz *et al* (2009)] ou remissão temporária ou permanente dos mesmos nos casos de doença ativa [Andersen e Ryan (2009); Bulik *et al* (2009)]. Andersen e Ryan (2009) referem taxas de remissão da AN de 29 a 78% na gravidez, ressaltando contudo a marcada vulnerabilidade física e psicológica deste período. Nos casos em que a sintomatologia da AN persiste ou agrava o risco de complicações materno-fetais é substancialmente maior, mas por si só, e de um modo geral, antecedentes de AN, ativa ou em remissão, associam-se a um risco

acrescido de complicações obstétricas [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007); Wentz *et al* (2009)]. A remissão da AN associa-se a melhores capacidades sociais com implicação no relacionamento com um potencial parceiro, mas também nas suas capacidades maternas [Wentz *et al* (2009)].

Além disto, o consumo abusivo de laxantes, diuréticos e inibidores do apetite pode determinar efeitos teratogénicos [Sollid *et al* (2003)].

Alguns estudos sugerem a importância de avaliar os hábitos tabágicos enquanto fator relevante no crescimento fetal, pela associação a comportamentos de controlo do peso [Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007)].

Quanto à existência ou não de diferenças na idade da primeira gravidez não existe concordância, alguns estudos reportam idades mais precoces [Wentz *et al* (2009); Bulik *et al* (2010)], contudo este facto pode traduzir a convicção das doentes de que não podem engravidar, correspondendo a maior taxa de gravidezes não planeadas, o que novamente realça a necessidade de informar e educar, doentes e profissionais de saúde, rompendo o estereótipo de abstinência sexual e infertilidade na AN.

A *hyperemesis gravidarum* é uma síndrome rara, potencialmente fatal, definida por vômitos intensos no primeiro trimestre da gravidez, com emagrecimento e distúrbios metabólicos, determinando a necessidade de hospitalização, e que pode corresponder ao agravamento da AN [Kouba *et al* (2005); Katz e Vollenhoven (2000)]. Existe ainda referência a aumento dos casos de hipertensão arterial / pré-eclâmpsia e anemia [Kouba *et al* (2005)].

Em termos de prognóstico neonatal os dados publicados são conflituosos. O aspeto mais concordante é o risco de baixo peso ao nascimento [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007); Wentz *et al* (2009)]. Franko *et al* (2001), referem como fatores associados: baixo peso materno pré-

concepção, tabagismo ativo, ganho ponderal materno insuficiente e comportamentos alimentares alterados. Segundo Sollid *et al* (2004), esta condição traduz uma maior incidência de prematuridade conjuntamente com restrição do crescimento intrauterino. Segundo os resultados desta investigação o comprometimento do crescimento fetal resulta de comportamentos maternos aberrantes de controlo do peso (restrição alimentar, comportamentos purgativos e exercício físico excessivo), determinando um ganho ponderal reduzido e um estado de malnutrição, e prejudicando a nutrição fetal; além da associação a défices da função imunitária, com maior risco de infeções pré-natais, importante fator de risco para prematuridade.

De um modo geral os estudos revistos apontam como principais fatores de risco o baixo peso prévio e o reduzido ganho ponderal na gravidez [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007); Wentz *et al* (2009)].

Outras complicações referenciadas são: maior número de abortamentos [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001)], prematuridade [Bulik *et al* (1999); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005)], anomalias congénitas [Franko *et al* (2001); Andersen e Ryan (2009)], síndrome de dificuldade respiratória [Kouba *et al* (2005)], com referência a taxa de mortalidade perinatal seis vezes superior à população geral [Katz e Vollenhoven (2000)].

Kouba *et al* (2005) referem ocorrência de reduzido perímetro cefálico e microcefalia, sugerindo efeitos diretos da hipercortisolémia no desenvolvimento cerebral. Existe ainda um risco aumentado de defeitos do tubo neural se ocorrer manutenção de comportamentos restritivos durante o primeiro trimestre [Andersen e Ryan (2009)].

Relativamente ao trabalho de parto existe uma maior taxa de cesarianas, traduzindo o compromisso fetal e conseqüente complicação do parto, mas também o aspeto programado pelo maior risco da condição [Bulik *et al* (1999); Franko *et al* (2001); Andersen e Ryan (2009)].

Em termos maternos existe uma dificuldade de adaptação, com alterações hormonais, stress e vulnerabilidade marcadas, com maior risco de depressão pós-parto [Franko *et al* (2001); Andersen e Ryan (2009); Wentz *et al* (2009)] e possível recidiva de comportamentos alimentares inadequados, com stress e alterações corporais residuais intensificando as preocupações com a imagem corporal.

Relativamente à amamentação a lactação pode ser insuficiente com paragem prematura, curiosamente com referência a taxas de aleitamento materno superiores na AN comparativamente à população geral, possivelmente relacionado com tentativas de perda de peso [Andersen e Ryan (2009)].

Os medos e fobias maternas relativamente à alimentação e peso podem comprometer a capacidade em cuidar do filho, com risco de nutrição insuficiente e comprometimento do crescimento, gerando um conflito com o desejo de cuidar e proporcionar modelos de comportamento saudáveis [Katz e Vollenhoven (2000)]. Curiosamente o número de casos de crianças com problemas alimentares não regista diferenças relativamente à população geral [Wentz *et al* (2009)]. Contudo, a longo prazo, pode existir predisposição para uma resistência à leptina e obesidade [Andersen e Ryan (2009)].

Casos de atraso ou desvio do desenvolvimento podem observar-se, com destaque para problemas de atenção, em percentagens ligeiramente superiores à média geral [Wentz *et al* (2009)].

Apesar do referido, na maioria dos casos a gravidez decorre sem intercorrências e sem qualquer complicação materno-fetal [Franko *et al* (2001); Kouba *et al* (2005)].

A maioria dos estudos relativos à gravidez em mulheres com DCA, são análises retrospectivas de amostras clínicas, e as importantes limitações metodológicas tornam difícil tirar elações sobre este tema. Contudo, e embora apresentando alguns dados não concordantes, os estudos revistos concluem a necessidade de cuidados pré-natais intensivos tanto nos casos de distúrbio ativo como em remissão, para assegurar a nutrição pré-natal e desenvolvimento fetal adequados. Sendo igualmente essencial um acompanhamento pós natal rigoroso para otimizar o prognóstico materno e fetal. Recomenda-se ainda que as mulheres com AN ativa procurem tratamento pré-concepção, protelando a decisão de engravidar até à remissão completa. Estas complicações realçam ainda a importância do diagnóstico precoce que possibilite identificar fatores modificáveis que influenciam o prognóstico dos nascimentos. [Bulik *et al* (1999); Katz e Vollenhoven (2000); Franko *et al* (2001); Sollid *et al* (2003); Kouba *et al* (2005); Micali *et al* (2007); Wentz *et al* (2009)].

Attempting to conceive	During pregnancy	Postpartum
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregular ovulation</li> <li>• Inhibited sexual desire</li> <li>• Substance/tobacco use</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Micronutrient deficiency</li> <li>• Hyperemesis gravidarum</li> <li>• Poor weight gain</li> <li>• Substance/tobacco use</li> <li>• Miscarriage</li> <li>• Low birth weight and/or premature infant</li> <li>• Cesarean delivery</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difficulty breastfeeding</li> <li>• Failure of infant bonding</li> <li>• Infant feeding problems</li> <li>• Relapse of eating disorders behavior</li> <li>• Postpartum depression</li> </ul>

**FIGURA 37** | Parâmetro médicos relacionados com a gravidez alterados nos distúrbios alimentares.

Adaptado de Andersen AE, Ryan GL (2009) Eating Disorders in the Obstetric and Gynecologic Patient Population. *Obstet Gynecol*, 114: 1353-1367.

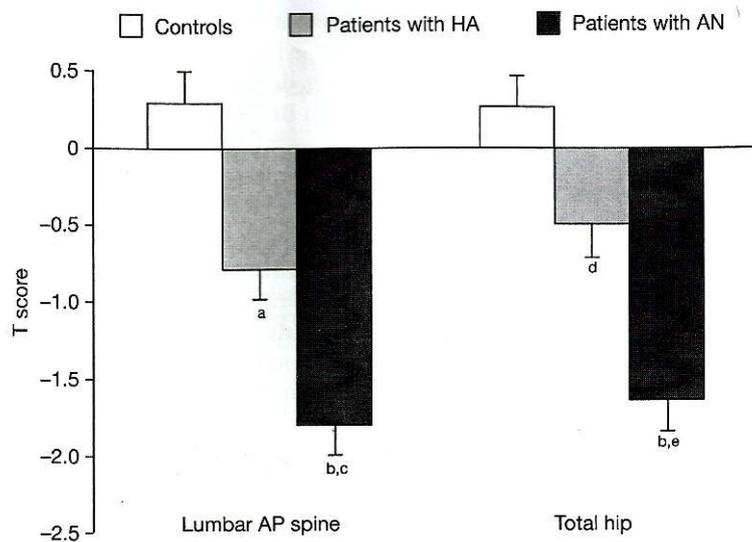
## Outras Complicações

Vyver *et al* (2008) destacam como parâmetros alterados a longo prazo em complicação da disfunção menstrual:

- Crescimento e desenvolvimento pubertário.
- Pico de massa óssea.
- Função cognitiva.

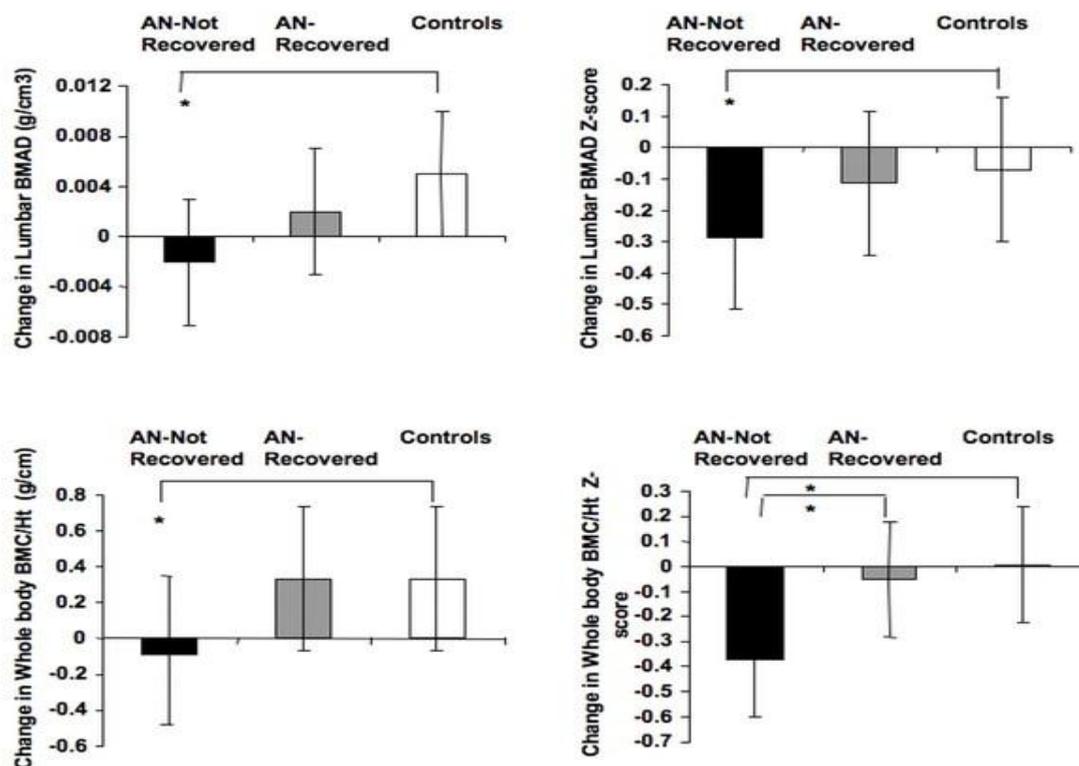
A amenorreia prolongada tem efeitos deletérios no aparelho esquelético, com redução gradual da DMO (*FIGURA 38*) e consequente aumento do risco de fratura, particularmente se ocorrer na adolescência, período essencial de aquisição de massa óssea, podendo condicionar o não atingimento do pico máximo de DMO, com risco de défices de crescimento e de osteoporose mais severa [Chan e Mantzoros (2005)].

Em 50% dos casos verifica-se osteopenia após período de 20 meses de amenorreia e 38% desenvolvem osteoporose na sequência de um período de 24 meses, com um risco cumulativo de fraturas patológicas 7 vezes superior ao da população geral, traduzindo portanto alterações apenas parcialmente reversíveis com a recuperação da AN (*FIGURA 39*) [Jayasinghe *et al* (2008)].



**FIGURA 38** | Densidade Mineral Óssea na amenorreia hipotalâmica. Doentes registam maior perda de massa óssea que indivíduos saudáveis com amenorreia hipotalâmica com mesma idade e sexo. T scores obtidos da coluna lombar e anca.

Adaptado de Lawson EA, Klibanski (2008) Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism, 4(7):407-414.



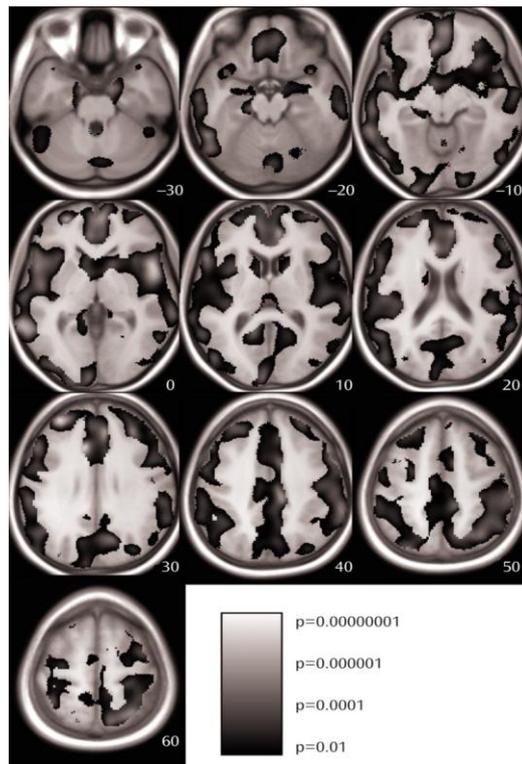
**FIGURA 39** | Alterações na densidade mineral óssea aparente (BMAD) da coluna lombar e corporal total BMC/Ht avaliadas em doente com anorexia nervosa ativa (barra preta), doente com anorexia nervosa recuperada (barra cinzenta) e indivíduo saudável (barra branca). Dados sugestivos da irreversibilidade parcial da perda de massa óssea na anorexia nervosa.

Adaptado de Jacobson-Dickman E, Misra M (2010) Skeletal abnormalities in anorexia nervosa. *IBMS BoneKEy*, 7:63-87.

Em termos terapêuticos, os dados que suportam a indicação para terapêutica hormonal de substituição, com estrogénios, na AN são limitados, e o seu uso rotineiro dever ser desaconselhado. A recuperação de peso e subsequente recuperação da menstruação, associadas a suplementação de cálcio e vitamina D constituem as bases terapêuticas desta complicação. Os dados sugerem que embora capaz de restaurar a menstruação, não parece melhorar a DMO, não devendo substituir a reabilitação nutricional [Teng (2011); Rosen e tal (2010)].

<b>TABELA 7   Fatores Associados à Redução da Densidade Mineral Óssea na Anorexia Nervosa</b>
Desnutrição
Exercício físico excessivo (emagrecimento)
Défice de IGF-1
Reduzidos níveis androgénos
Hipercortisolémia
Aumento da osteoprogerina
Hipoleptinémia
Redução da razão grelina/obestatina
Adaptado de: Teng K (2011) Premenopausal osteoporosis an overlooked consequence of anorexia nervosa. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 78 (1):50-58.

Como referido anteriormente a AN está associada a alterações cerebrais estruturais e funcionais (*FIGURA 40*), particularmente quando o DCA se desenvolve durante o importante período de desenvolvimento da adolescência. A reversibilidade das alterações requer ainda elucidação, mas estudos de seguimento a longo prazo sugerem reversão parcial (*FIGURA 41*). De facto, além dos fatores comprovados como relevantes, recuperação de peso e dos níveis de cortisol, doentes que permanecem amenorreicas registam défices cognitivos vários, dados sugestivos de associação ao estado de hipoestrogenismo. Contudo a relação cognição-amenorreia permanece por elucidar [Vyver et al (2008)].



**FIGURA 40** | Imagem de RM mostrando a diminuição regional difusa da massa cefálica cinzenta em doente com anorexia nervosa (imagem em T1). De acordo com a barra em baixo à direita, codificada de mais claro para mais escuro de acordo com o aumento da densidade cefálica.

Adaptado de Mühlau M, Gaser C, Ilg R, Conrad B, Leibl C, Cebulla MH, Backmund H, Gerlinghoff M, Lommer P, Schnebel A, Wohlschläger AM, Zimmer C, Nunnemann C (2007) Gray Matter Decrease of the Anterior Cingulate Cortex in Anorexia Nervosa. *Am J Psychiatry*, 164:1850-1857.



## Considerações Finais

A Anorexia Nervosa é um distúrbio do comportamento alimentar com relevância crescente nas sociedades ocidentais não apenas pela incidência crescente mas também pela consciencialização social relativamente à sua gravidade. Definida como uma patologia multifatorial, associada a fatores genéticos, psicológicos e socioculturais, permanecem ainda por esclarecer os fatores envolvidos na sua patogénese. Afeta principalmente adolescentes do género feminino, embora com incidência crescente no género masculino. As pacientes tendem a ser ansiosas, perfeccionistas e obsessivas.

A evolução é silenciosa e progressiva e a sua perceção é habitualmente tardia até que a desnutrição se torne evidente. As complicações médicas são variadas, multisistémicas, potencialmente graves e fatais, registando a maior taxa de mortalidade de entre as patologias psiquiátricas.

O tratamento constitui um desafio, não só pela inexistência de estratégias com suporte empírico mas também pela resistência das pacientes à recuperação de peso. A abordagem deve ser individualizada e flexível focando a psicoterapia e a reabilitação nutricional, devendo envolver uma equipa multidisciplinar coordenada.

Do inventário bibliográfico consultado ressalta a necessidade de mais investigação nomeadamente a nível etiofisiopatológico, essencial para melhor compreensão do distúrbio e conseqüente para uma abordagem terapêutica direcionada e eficaz e, idealmente, estratégias preventivas dirigidas aos indivíduos de risco.

No referente ao HHG, sumariamente, as alterações neuroendócrinas responsáveis pelas alterações da função reprodutiva, traduzem um quadro de disfunção hipotalâmica, com diminuição da frequência e amplitude dos pulsos de GnRH, logo diminuição dos níveis de gonodotrofinas (principalmente LH) e finalmente da libertação

ovárica de estrogénios, traduzindo um padrão hormonal pré-pubertário. Clinicamente a disfunção do eixo HHG manifesta-se por disrupção do desenvolvimento folicular e anovulação, com gónadas atróficas, e do desenvolvimento endometrial, com irregularidades menstruais, da fertilidade e do desenvolvimento ósseo.

Na maioria dos casos estas alterações, tradutoras de mecanismos fisiológicos adaptativos ao estado de desnutrição, são reversíveis, mas o grau de recuperação parece variável. Os dados na literatura sugerem a hipótese da combinação de parâmetro neuroendócrinos, destando-se a hipoleptinémia e hipercortisolémia, com stress psicológico, exercício físico excessivo e comportamentos patológicos de controlo do peso, como responsáveis pela manutenção ou recuperação das alterações menstruais na AN. Assim considera-se a infertilidade como resultado da anovulação mas também da restrição da sexualidade autoimposta pela doente.

Embora, na maioria dos casos a gravidez decorre sem intercorrências e sem qualquer complicação materno-fetal, existe concordância entre os investigadores na necessidade de cuidados pré-natais intensivos, assegurando a nutrição pré-natal e desenvolvimento fetal adequados, assim como um acompanhamento pós natal rigoroso, sendo recomendável o tratamento pré-concepcional.

Estas complicações realçam ainda a importância do diagnóstico precoce que possibilite identificar fatores modificáveis que influenciam o prognóstico dos nascimentos.

A implicação destas alterações torna-se ainda mais relevante considerarmos que a AN desenvolve-se tipicamente no início da puberdade e, com tal, disrupção da função menstrual tem impacto significativo no crescimento linear, desenvolvimento pubertário e função cognitiva.

Parece importante ressaltar que a maioria dos estudos relativos à função reprodutora se focou em adultos, sendo que os dados podem não se aplicar nos doentes mais jovens.

Mais investigação relativamente aos fatores que influenciam a menstruação parece essencial, visando identificar mecanismos fisiopatológicos assim como marcadores biológicos úteis e reprodutíveis para prever a recuperação funcional na AN, otimização da terapêutica e prevenção.

## Bibliografía

1. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D (2007) Prevalence and utility of DSM-IV eating disorder diagnostic criteria among youth. *Int J Eat Disord*, 40:409-417.
2. American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Text Revision.
3. Andersen AE, Ryan GL (2009) Eating Disorders in the Obstetric and Gynecologic Patient Population. *Obstet Gynecol*, 114: 1353-1367.
4. Attia E (2010) Anorexia Nervosa: Current Status and Future Directions. *Annu Rev Med*, 61: 425-435.
5. Attia E, Roberto CA (2009) Should Amenorrhea Be a Diagnostic Criterion for Anorexia Nervosa?. *Int J Eat Disord*, 42: 581-589.
6. Attia E, Walsh BT (2009) Behavioral management for anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 360(5):500-506.
7. Ballauff A, Zeigler A, Emons G, Sturm G, Blum WF, Remschmidt H, et al. (1999) Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. *Mol Psych*, 4:71-5.
8. Bosanac P, Norman T, Burrows G, Beumont P (2005) Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: a role for atypical antipsychotics?. *Australian and N Zealand J Psychiatry*, 39:146-153.
9. Brambilla F, Monteleone P, Bortolotta F, Graveb DR, Todiscob P, Favaroc A, Santonastoso P, Ramacciottid C, Paolid R, Moja M (2002) Persistent Amenorrhea in Weight Recovered Anorexics: Psychological and Biological Aspects. *Psychiatry Research*, 118: 249-257.
10. Bredella MA, Fazeli PK, Miller KK, Misra M, Torriani M, Thomas BJ, Chomi RH, Rosen CJ, Klibanski A (2009) Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:2129-2136.

11. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M (1999) Fertility and reproduction in woman with anorexia nervosa: A controlled study. *J Clin Psychiatry*, 62:130-137.
12. Bulik CM, Berkman ND, Brownley KA, Sedway JA, Lohr KN (2007) Anorexia Nervosa Treatment: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Eat Disord*, 40(4):310-320.
13. Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, Torgersen L, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud (2010) Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol*, 116:1136-1140.
14. Chan JL, Mantzoros CS (2005) Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet*, 366:74-85.
15. Chehab FF, Lim ME, Lu R. (1996) Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*, 12:318-320.
16. Cordása AT, Claudino de Medeiros A (2002) Transtornos Alimentares: Fundamentos Históricos. *Rev Bras Psiqu*, 24 (Supl III):3-6.
17. Costa EMF, Domenice S, Correa RV, Marui S, Latronico AC, Mendonça BB (2003) Genética Molecular do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 47/4:440-452.
18. Crow SJ, Mitchell JE, Roering JD, Steffen K (2009) What Potential Role is there for Medication Treatment in Anorexia Nervosa?. *Int J Eat Disord*, 42: 1-8.
19. Diamanti A, Basso SM, Castroa M, Biancob G, Caccoc E, Calcea A, Caramadreb MA, Notoa C, Gambararaa M (2008) Clinical Efficacy and Safety of Parenteral Nutrition in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Adolesc Health*, 42: 111-118.
20. Dowman J, Arulraj R, Chesner I (2010) Recurrent Acute Hepatic Dysfunction in Severe Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord*, 43:770-772.43: 770-772.

21. Duggal PS, Van Der Hoek K, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magoffin DA, et al (2000) The in vivo and in vitro effect of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology*, 141:1971-1976.
22. Ecklund K, Vajapeyam S, Feldman HA, Buzney CD, Mulkern RV, Kleinman PK, Rosen CJ, Gordon CM (2010) Bone marrow changes in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Marrow Research*, 25 (2): 298-304.
23. Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, Infante-Duarte C, Brockhaus S, Muschler MA, Bleich S, Lehmkuhl U, Frieling H (2010) Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatric Research*, 44:827-833.
24. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C (2002) Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):500-505.
25. Finfgeld DL (2002) Anorexia Nervosa: Analysis of Long-term Outcomes and Clinical Implications. *Archives of Psychiatric Nursing*, XVI (4):176-186.
26. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA (1998) The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology*, 139:462-4662.
27. Fittigi E, Jacobi C, Backmund H, Gerlinghoff M, Wittchen U-H (2008) Effectiveness of Day Hospital Treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Europ Eat Disord Review*, 16: 341-351.
28. Franko DL, Blais MA, Becker AE, Delinsky SS, Greenwood DN, Flores AT, Ekeblad ER, Eddy KT, Herzog DB (2001) Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry*, 158:1461-1466.
29. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J (1997) Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch. Pediatric. Adolesc. Med.*, 151: 16-21.
30. Golden NH (2007) Eating Disorders in Adolescence: What is the Role of Hormone Replacement Therapy?. *Cur Opinion Obstetr Gynecol*, 19: 434-439.

31. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B (2007) The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. *Mol Psych*, 12:23-35.
32. Hjern A, Lindberg L, Lindbland F (2006) Outcome and prognostic factors for adolescent female in-patients with anorexia nervosa: 9- to 14-year follow up. *British J Psychiatry*, 189:428-432.
33. Hoek HW, Van Hoeken D (2003) Review of prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord*, 34:383-396.
34. Hütter G, Ganepole S, Hofmann W-K (2009) The Hematology of Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord*, 42: 293-300.
35. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M (2008) Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *British J Obstet Gynaecol*, 115:304-315.
36. Kanbur N, Pinhas L, Lorenzo A, Farhat W, Licht C, Katzman DK (2011) Nocturnal Enuresis in Adolescents with Anorexia Nervosa: Prevalence, Potential Causes And Pathophysiology. *Int J Eat Disord*, 44: 349-355.
37. Katz MG, Vollenhoven B (2000) The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa. *British J Obstet Gynaecol*, 107:707-713.
38. Kaye WH, Fudge JL, Paulus M (2009) New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews – Neuroscience*, 10:573-584.
39. Keel PK, Brown TA (2010) Update on course and outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord*, 43:195-204.
40. Key A, Mason H, Allan R, Lask B (2002) Restoration of ovarian and uterine maturity in adolescents with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord*, 32: 319-325.
41. Kouba S, Hällström T, Lindholm C, Hirschberg AL (2005) Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol*, 105:255-260.

42. Laughlin GA, Yen SC (1998) Hypoleptinemia in women athletes: Absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:318-21.
43. Lawson EA, Klibanski (2008) Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(7):407-414.
44. Levine AH, Pomeroy JC, Wilson TA (1994) Hypothalamic dysfunction at ideal body weight simulating anorexia nervosa. *J Pediatr Endocrinol*, 7:357-360.
45. Lindbland F, Linberg L, Hjern A (2006) Anorexia nervosa in young men: a cohort study. *Int J Eat Disord*, 39:662-666.
46. Loucks AB, Thuma JR (2003) Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab*; 88:297-311.
47. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, et al (1999) Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology*, 140:1581-1585.
48. Marcus MD, Loucks MP, Berga SL (2001) Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril*, 76:3110-316.
49. Mehanna HM, Moledina J, Travis J (2008) Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *British Med J*, 336:1495-1498.
50. Micali N, Simonoff E, Treasure J (2007) Risk of Major Adverse Perinatal Outcomes in Women with Eating Disorders. *British J Psychiatric*, 190:250-259.
51. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco KA, Ciampa J, Breu J (2004) Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(9):4434-4438.
52. Mitan LAP (2004) Menstrual Dysfunction in Anorexia Nervosa. *J Pediatric Adolesc Gynecol*, 17: 81-85.
53. Mirsa M, Prabhakaran R, Miller KK, Tsai P, Lin A, Herzog DB (2006) Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr Res*, 59: 598-603.

54. Monteleone P, Castaldo E, Maj M (2008) Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regulatory Peptides*, 149:39-50.
55. Müller TD, Föcker M, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J (2008) Leptin-Mediated Neuroendocrinal Alterations in Anorexia Nervosa: Somatic and Behavioral Implications. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 18:117-129.
56. Narayanan V, Gaudiani JL, Harris RH, Mehler PS (2010) Liver function test abnormalities in anorexia nervosa – Cause or effect. *Int J Eat Disord*, 43:378-381.
57. Negrão AB, Licinio J (2000) Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 44/3: 205-214.
58. Nicholls D, Bryant-Waugh R (2008) Eating Disorders of Infancy and Childhood: Definition, Symptomatology, Epidemiology and Comorbidity. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 18:17–30
59. Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L (2009) Excess Mortality, Death and Prognostic Factors in Anorexia Nervosa. *British J Psychiatry*, 194:10-17.
60. Peat C, Mitchell JE, Hoek HW, Wonderlich SA (2009) Validity and Utility of Sub typing Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord*, 42: 590-594.
61. Pinheiro AP, Raney TJ, Thornton LM, Fichter MM, Berrettini WH, Goldman D, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Treasure J, Woodside DB, Boluk CM (2010) Sexual functioning in women with eating disorders. *Int J Eat Disord*, 43:123-129.
62. Preti A, Girolamo G, Vilagut G, Alonso J, Graaf R, Bruffaerts R, Demyttenaere K, Pinto-Meza A, Hero JM, Morosini P (2009) The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatric Research*, 43:1125-1132.
63. Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Ranhkonen A (2009) Epidemiology of anorexia nervosa in men: a nationwide study of finnish twins. *PLoS ONE*, 4(2):e4402.

64. Rask-Anderson M, Olszewska PK, Levineb AS, Schiötha HB (2010) Molecular Mechanism Underlying Anorexia Nervosa: Focus on Human Gene Association Studies and Systems Controlling Food Intake. *Brain Research Reviews*, 62:147-164.
65. Ribeiro SML, Santos ZA, Silva RJ, Louzada E, Junior JD, Tirapegui J (2007) Leptina: Aspectos sobre o balance energético, exercício físico e amenorreia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51/1:11-24.
66. Rondini TA, Baddini SP, Sousa LF, Bittencourt JC, Elias CF (2004) Hypothalamic cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons project to areas expressing gonadotropin releasing hormone immunoreactivity and to the anteroventral periventricular nucleus in male and female rats. *Neuroscience*, 125:735-48.
67. Rosen DS, Committee on Adolescence (2010) Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*, 126:1240-1253.
68. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JR, Shagoury JK, et al (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, 349:1614-27.
69. Schaw H, Stice E, Becker CB (2009) Preventing eating disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 18(1):199-207.
70. Scherag S, Hebebrand J, Hinney A (2010) Eating Disorders: The Current Status Of Molecular Genetic Research. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19: 211-226.
71. Schneider LF, Warren MP (2006) Funcional hypotalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil. Steril*, 86:1744-1749.
72. Schneider LF, Monoca SE, Warren MP (2008) Elevated ghrelin level in woman of normal weight amenorrhea is related to disordered eating. *Ferti Steril*, 90:121-128.
73. Shomento SH, Kreipe RE (1994) Menstruation and fertility following anorexia nervosa. *Adolesc. Pediatric. Gynecol.*, 7: 142-146.

74. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA (2005) Regulation of kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 146:3686-3692.
75. Södersten P, Nergårdh R, Bergh C, Zandian M, Scheurink A (2008) Behavioral neuroendocrinology and treatment of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol*, 29:445-462.
76. Sollid PC, Wisborg K, Hjort J, Secher JN (2004) Eating Disorder that was Diagnosed Before Pregnancy and Pregnancy Outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 190: 206-210.
77. Støvning RK, Andries A, Brixen K, Bilenberg N, Hørder K (2011) Gender Differences in Outcome of Eating Disorders: A Retrospective Cohort Study. *Psychiatry Research*, 186: 362-366.
78. Steinhausen H-C (2008) Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 18:225-242.
79. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Teplinsky C, DeAntonio M (2006) Are there gender differences in core symptoms, temperament, and short-term prospective outcome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*, 39:570-575.
80. Swenne I (2004) Weight requirements for return of menstruation in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhoea. *Acta Paediatrica*, 1449-1455.
81. Teng K (2011) Premenopausal osteoporosis an overlooked consequence of anorexia nervosa. *Cleveland Clin J Med*, 78 (1):50-58.
82. Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillo WS, Todd JF, et al (2004) Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol*, 16:850-858.
83. Treasure J, Claudino AM, Zucker N (2010) Eating Disorders. *Lancet*, 375: 583-593.
84. Usdan LS, Khaodhlar L, Apovian CM (2008) The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract*, 14:1055-1063.

85. Van Elburg AA, Eijkemans MJC, Kas MJH, Themmen APN, Jong FH, Van Engeland H, Fauser BCJM (2007) Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa. *Fertil Steril*, 87(4):902-908.
86. Van Son GE, van Hoeken D, van Furth EF, Donker GD, Hoek HW (2010) Course and outcome of eating disorders in a primary care-based cohort. *Int J Eat Disord*, 43:130-138.
87. Vyver E, Steinegger C, Katzman DK (2008) Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1135: 256-264.
88. Weaver L, Liebman R (2011) Assessment of anorexia nervosa in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*, 13:93-98.
89. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros S (2004) Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*, 351;10: 987-997.
90. Wentz E, Gillberg IC, Anckarsäter H, Gillberg C, Rastam M (2009) Reproduction and offspring status 18 years after teenage-onset anorexia nervosa – A controlled community-based study. *Int J Eat Disord*, 42:483-491.
91. Williams PM, Goodie J, Motsinger CD (2008) Treating eating disorders in primary care. *Am Fam Physician*, 77(2):187-195.
92. Young JK (2010) Anorexia Nervosa and Estrogen: Current Status of the Hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34: 1195-1200.
93. Young EA, Korszun A (2002) The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 31:63-78.
94. Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla LM, Chorch LP, Bhat GK, Brann DW (1997) Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrinology*, 65:223-228.